

Einflüsse auf die photochemisch induzierte Cycloreversion an Dimeren des Cumarins und davon abgeleiteter Verbindungen

Kumulative Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines

Doktor der Naturwissenschaften

(Dr. rer. nat.)

des Fachbereichs Chemie der Philipps-Universität Marburg

Vorgelegt von

M.Sc. Nikolai Bieniek

aus Dinslaken

Marburg, 2021

Die vorliegende Dissertation wurde von Februar 2017 bis August 2021 am Fachbereich Chemie, Physikalische Chemie unter Leitung von Prof. Dr. Norbert Hampp angefertigt.

Vom Fachbereich Chemie der Philipps-Universität Marburg (Hochschulkenziffer 1180)
als Dissertation angenommen am 12. August 2021

Erstgutachter: Prof. Dr. Norbert Hampp

Zweitgutachter: Prof. Dr. Ulrich Tallarek

Tag der Disputation: 22. Oktober. 2021

If we knew what it was we were doing, it would not be called research, would it?

Albert Einstein

1 Publikationsliste

Bei dieser vorgelegten Dissertation handelt es sich um eine Zusammenfassung vorab veröffentlichter Ergebnisse. Die entsprechenden Publikationen seien an dieser Stelle aufgelistet:

Cyclobutane-cleavage of *anti*-head-to-head coumarin and quinolinone homo- and cross-dimers via single- and two-photon-absorption photochemistry.

N. Bieniek, S. Inacker, H.-C. Kim, N. Hampp

Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry, **414** (2021) 113286.

DOI: 10.1016/j.jphotochem.2021.113286

Oxidative formation of bis-*N*-Methylquinolinone from *anti*-head-to-head *N*-Methylquinolinone cyclodimer.

N. Bieniek, C. Haas, U. Tallarek, N. Hampp

Photochemical and Photobiological Sciences, **20** (2021) 773-780.

DOI: 10.1007/s43630-021-00058-2

Cycloreversion performance of coumarin and hetero-coumarin dimers under aerobic conditions: unexpected behavior triggered by UV-A light.

N. Bieniek, S. Inacker, N. Hampp

Physical Chemistry Chemical Physics, (2021) preprinted manuscript.

DOI: 10.1039/d1cp01919h

Folgende Publikation enthält vorab veröffentlichte Resultate, die nicht für die kumulative Ergebnisdarstellung berücksichtigt wurden:

Substituting Coumarins for Quinolinones: Altering the Cycloreversion Potential Energy Landscape.

N. Paul, M. Jiang, N. Bieniek, J. L. Pérez Lustres, Y. Li, N. Wollscheid, T. Buckup, A. Dreuw, N. Hampp, M. Motzkus

The Journal of Physical Chemistry A, **122** (2019) 7587-7597.

DOI: 10.1021/acs.jpca.8b07186

Vorträge

Coumarin-based Nanofibers by Electrospinning

N. Bieniek

3rd Chinese-German Symposium on Nanobiomaterials, Ningbo, China (2019).

2 Kurzzusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Dissertation ist die Erweiterung des wissenschaftlichen Horizontes auf dem Gebiet der photoinduzierten [2+2]-Cycloaddition und -reversion. Daraus soll ein tiefergehendes Verständnis bezüglich struktureller Einflüsse auf den Verlauf dieser photochemischen Prozesse resultieren. Im Rahmen dieser Arbeit werden chemische Reaktionen präsentiert, welche aus der direkten Interaktion zwischen Photonen und Molekülen hervorgehen sowie derartige, bei denen die Absorption von Licht nur als Initialzündung für parallel zur Cycloaddition- und reversion ablaufende komplexe chemische Transformationen dient.

Die direkte Wechselwirkung zwischen Licht und organischer Materie wird im Rahmen dieser Arbeit anhand der photochemisch induzierten [2+2]-Cycloaddition und -reversion des Cumarins und davon abgeleiteter Strukturen untersucht. Diese Reaktionen finden bereits Anwendung in einer Vielzahl von Systemen, beispielsweise bei der Vernetzung von Offset-Druckplatten. Dabei werden durch Bestrahlung des Systems mit energiearmem UV-A-Licht Bindungen selektiv geknüpft (Cycloaddition) und durch Bestrahlung mit energiereichem Licht im spektralen Bereich des UV-B/C selektiv gespalten (Cycloreversion). Diese Arbeit legt den Fokus auf die Cycloreversion, da diese verglichen mit der Cycloaddition wesentlich spärlicher untersucht und verstanden ist. Einflüsse der Molekülstruktur auf die Effizienz der photochemischen Reaktion werden in dieser Arbeit beschrieben und erläutert. So wird gezeigt, dass das Einbringen elektronenschiebender Gruppen zu einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloreversion führt. Diese Beobachtung lässt sich anhand der verbesserten Stabilisierung der radikalischen Zwischenstufe durch die zusätzlich eingebrachte Elektronendichte erklären. Gleiches gilt für den Befund, dass die Derivate in head-to-head-Konfiguration (hh) die Cycloreversion schneller durchlaufen als solche in head-to-tail-Konfiguration (ht). Hohe Reaktionsgeschwindigkeiten gehen allerdings nicht automatisch mit einer höheren Effizienz, ausgedrückt durch die Quantenausbeute der Cycloreversion einher. So wird diese maßgeblich durch die interne Ringspannung des Systems und den Absorptionskoeffizienten an der verwendeten Wellenlänge bestimmt. Da in Abhängigkeit der Anforderungen des Anwendungsgebietes eine Reaktion mit Licht im UV-C-Bereich gegebenenfalls nicht möglich ist, werden weiterhin Substituenteneinflüsse auf die Zwei-Photonen-initiierte Cycloreversion beschrieben. Es wird gezeigt, dass die Substitution des Cumarin-Lactons durch ein Lactam zu einer

erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit und einem verbesserten Absorptionsverhalten des Systems führt. Da die Wahrscheinlichkeit des Ablaufs von Mehrphotonenprozessen stark von der Symmetrie der Substrate beeinflusst wird, durchläuft ein unsymmetrisches Hybrid-Dimer aus Lacton und Lactam die Cycloreversion ineffizienter als die beiden entsprechenden Homo-Dimere.

Die indirekte Interaktion zwischen Licht im Spektralbereich UV-A und organischer Materie wird anhand von Experimenten in aerober Umgebung analysiert. Da die untersuchten Dimere oberhalb von 300 nm kaum Absorption aufzeigen, ist deren Cycloreversion durch Licht in diesem Spektralbereich nicht zu erwarten. In der Praxis werden solche Reaktionen dennoch zunächst am Beispiel des Quinolinons beschrieben. Ausgangspunkt dieser Arbeiten ist die Dimerisierung des Monomers im Durchflussreaktor bei einer Belichtung mit 345 nm. Hierbei wird gezeigt, dass sich nach anfänglicher Dimerisierung ein Gleichgewicht zwischen Cycloaddition und -reversion einstellt, welches sich mit höher werdender Reaktionszeit in Richtung Monomer verschiebt. Begleitet wird dieses Verhalten durch die Bildung eines Nebenproduktes, welches aus zwei einfach gekuppelten Monomeren aufgebaut ist und als Sackgasse des zugrunde liegenden dynamischen Gleichgewichts agiert. In Folgeexperimenten wird nachgewiesen, dass die Absorption von Licht und ein anschließender Energietransfer ausgehend von Monomer und Dimer auf den im Reaktionsmedium gelösten Sauerstoff zur Bildung der reaktiven Spezies Singulett-Sauerstoff führt. Diese Verbindung dient im weiteren Reaktionsverlauf als potentes Oxidationsmittel des Dimers und ist somit in der Lage eine sich selbst beschleunigende oxidative Cyclobutanspaltung zu initiieren. Durch Reaktionsführungen unter inerten Bedingungen sowie die Zugabe von Reagenzien, welche den Singulett-Sauerstoff deaktivieren, kann diese unerwünschte Nebenreaktion unterdrückt werden. Die allgemeine Gültigkeit dieses Mechanismus wird anhand von Experimenten an Dimeren unterschiedlicher Substitution unter aeroben Reaktionsbedingungen gezeigt. So zeigt sich, dass das Redoxpotential und die Konfiguration des Dimers maßgeblich beeinflusst, ob eine Reaktion mit Singulett-Sauerstoff stattfindet. Durch den unterschiedlichen Grad an Stabilisierung des intermediären Radikalkations sind die Derivate in hh-Konfiguration anfällig, Derivate in ht-Konfiguration hingegen inert gegenüber oxidativer Cyclobutanspaltung. Das Einbringen elektronenschiebender beziehungsweise -ziehender Gruppen erlaubt die Modulierung des Oxidationspotentials, wodurch eine Vorhersage des Reaktionsverhaltens ermöglicht wird.

3 Abstract

The presented dissertation aims to broaden the scientific horizon in the field of the photo-induced [2+2]-cycloaddition and -reversion. This should result in a deeper understanding of structural influences on these photochemical processes. Within the scope of this work, reactions are presented that result from the direct interaction between photons and molecules, as well as those in which the absorption of light only serves as a trigger for more complex, parallel chemical transformations.

The direct interaction between light and organic matter is investigated in this thesis using the photochemically induced [2+2]-cycloaddition and -reversion of coumarin and structures derived from it. These reactions are already utilized in a variety of applications, for example during crosslinking of offset-printing plates. Irradiation with light of low-energy in the UV-A region leads to the formation of new bonds (cycloaddition), whereas the impact of high-energy light of the UV-B/C region leads to bond-cleavage (cycloreversion). This work focuses on the cycloreversion processes as these are less studied and understood compared to cycloadditions. Influences of the molecular structure on the efficiency of the photochemical reactions are described, and explained in this work. It is demonstrated that the introduction of electron-donating groups leads to an increased reaction rate of cycloreversion. This observation is explained by the better stabilization of the radical intermediate through the additionally introduced electron density. The same applies to the finding that the derivatives in head-to-head-configuration (hh) undergo the cycloreversion faster than those in head-to-tail-configuration (ht). However, high reaction rates do not automatically go hand in hand with higher efficiency of the photoreaction, expressed as the quantum yield, which is largely influenced by the internal ring tension of the system and the absorption coefficient at the corresponding wavelength. As a reaction of light in the UV-C range may not be possible due to the requirements of the field of application, the influence of substituents on the two-photon induced cycloreversion is investigated. An enhanced reaction rate and improved absorption behavior of the system, due to the substitution of the coumarin's lactone by a lactam group, are demonstrated. Since the probability of multiphotonic processes is strongly influenced by the substrate's symmetry, the asymmetrical hybrid dimer of lactone and lactam undergoes the cycloreversion less efficiently than the two corresponding homo dimers.

The indirect interaction between light in the UV-A spectral range and organic matter is investigated within experiments in an aerobic environment. As the absorption coefficients

of the dimers above 300 nm seem to be negligible, the cycloreversion initiated by light within this spectral region is not expected. However, in practice, such reactions are demonstrated using the example of quinolinone. Investigating the dimerization of the monomer in a photo-flow reactor irradiated with light of 345 nm, a dynamic equilibrium between cycloaddition and -reversion is identified, shifting towards the monomeric form with ongoing reaction time. This behavior is accompanied by the formation of a side product, which is made up of two monomers that are coupled via a single bond and presents a dead-end of the reaction, hence showing a negative influence on the reaction. Further experiments show that the absorption of light and a subsequent energy transfer from monomeric and dimeric species towards oxygen dissolved in the reaction medium leads to the formation of the reactive species singlet oxygen. This compound serves as a potent oxidizing agent of the dimer in the further course of the reaction and is thus able to initiate a self-accelerating oxidative cyclobutane cleavage. Carrying out the reactions either under inert conditions or the addition of singlet oxygen scavengers and quenchers leads to suppression of this undesired reaction pathway. The general validity of this mechanism is demonstrated by experiments on dimers of different substitutions under aerobic reaction conditions. It is demonstrated that the redox potential and the configuration of the dimer have a decisive influence on whether a reaction with singlet oxygen occurs. Due to the different degrees of stabilization of the intermediate radical cation, the derivatives in the hh-configuration are prone to oxidative cyclobutane cleavage whereas those in ht-configuration prove being inert. The introduction of electron-donating or -withdrawing groups allows the manipulation of the dimer's oxidation potential, which enables the prediction of the reaction's behavior.

Inhaltsverzeichnis

1	Publikationsliste	I
2	Kurzzusammenfassung	III
3	Abstract	V
4	Einleitung	1
5	Zielsetzung	4
6	Theoretischer Hintergrund	5
6.1	Absorption elektromagnetischer Strahlung	5
6.2	Pericyclische Reaktionen	7
6.3	Die Photochemie des Cumarins - Cycloaddition	11
6.4	Die Photochemie des Cumarins - Cycloreversion	13
6.5	Zwei-Photonen induzierte Cycloreversion	16
6.6	Die Substanzklasse der Quinolinone	20
7	Kumulative Ergebnisbeschreibung	21
7.1	Klassische photochemische Cycloreversion via SPA und TPA	22
7.2	Oxidative Cyclobutanspaltung durch photochemisch generierten Singulett-Sauerstoff	25
7.3	Einfluss des Substitutionsmusters auf die photochemische Cycloreversion und oxidative Cyclobutanspaltung	29
8	Resümee	32
9	Publikationen und Manuskripte	36
9.1	Cyclobutane-cleavage of <i>anti</i> -head-to-head coumarin and quinolinone homo- and cross-dimers via single- and two-photon-absorption photochemistry	36
9.2	Oxidative Formation of bis- <i>N</i> -Methylquinolinone from <i>anti</i> -head-to-head <i>N</i> -Methylquinolinone Cyclodimer	43
9.3	Cycloreversion performance of coumarin and hetero-coumarin dimers under aerobic conditions: unexpected behavior triggered by UV-A light	73

10	Anhang	99
10.1	Erklärung zur vorliegenden Dissertation.....	99
10.2	Erklärung zur kumulativen Dissertation	100
10.3	Danksagung	101
10.4	Literaturverzeichnis	102

4 Einleitung

Die Wechselwirkung zwischen Licht und Materie und die daraus resultierenden chemischen Reaktionen sind wesentlich älter als das Leben selbst. Erste photochemische Stoffumwandlungen begannen vermutlich im Anschluss an die Akkretionsphase der Erde, also nach Absetzung des Staubes aus der frühen Atmosphäre.¹ Nach heutigem Wissensstand war die junge Erdatmosphäre sauerstofffrei und bestand hauptsächlich aus Wasser und Kohlenstoffdioxid, sowie niedermolekularen gasförmigen Spezies wie Helium und Ammoniak. Erst vor etwa 2.4 Milliarden Jahren führte die sogenannte „Große Sauerstoffkatastrophe“ zu einem sprunghaften Anstieg der Sauerstoffkonzentration in der Atmosphäre.² Treibende Kraft hierbei war die oxygene Photosynthese, die Gewinnung von molekularem Sauerstoff aus Wasser und Kohlenstoffdioxid, durch Cyanobakterien und Algen.³ Im Rahmen der Photosynthese werden energiereiche Biomoleküle, hauptsächlich Kohlenhydrate (Saccharide), aus kleineren, energieärmeren Stoffen wie Kohlenstoffdioxid und Wasser aufgebaut. Da auch dieser Prozess dem Energieerhaltungssatz Folge leisten muss, ist eine externe Energiequelle notwendig, in diesem Beispiel UV-Strahlung. Der hierbei gebildete Sauerstoff reicherte sich fortan in der Atmosphäre an und reagierte mit der immer noch vergleichsweise starken UV-Strahlung der jungen Sonne zu Ozon weiter. Der daraus resultierende Sauerstoff-Ozon-Zyklus ist für unseren Planeten von elementarer Bedeutung, da durch diesen Prozess die Ozon-Schicht aufrechterhalten wird. Diese zwischen 15 und 50 Kilometern oberhalb der Erdoberfläche liegende Schicht schützt uns vor den negativen Effekten der Sonneneinstrahlung, da hier die besonders schädliche UV-C-Strahlung ($\lambda < 280 \text{ nm}$) absorbiert wird. Eine starke Exposition der Haut gegenüber dieser energiereichen Strahlung führt langfristig zu Schäden des Erbguts. Die prominenteste Reaktion stellt dabei die Knüpfung zwischen zwei Thymin-Basen der DNA dar, welche in der Bildung des Cyclobutan-Pyrimidin-Dimers (CPD) resultiert.⁴⁻⁶ Dieses mutagene Photoprodukt unterbricht das Ablesen der DNA-Stränge und führt zu einer Vielzahl an biologischen Reaktionen. Die bekannteste Form dieser Reaktionen ist der Sonnenbrand. In besonders schlimmen Fällen kann aus einer zu hohen Exposition gegenüber UV-Strahlung allerdings auch die Ausbildung von Tumoren resultieren.⁷ Eine Möglichkeit die entstandenen Schäden wieder zu reparieren stellt die enzymatische Spaltung der CPD durch Photolyasen dar.⁸ Da der Mensch diese Enzyme jedoch nicht autonom produzieren kann, werden sie beispielsweise Sonnencremes zugesetzt. Eine

2012 publizierte *in vivo*-Studie zeigte, dass die Beimischung von 1 % (w/w) Photolyase in handelsübliche Sonnencreme die Bildung der CPD um 82 % reduzieren konnte.⁹ Die hier erwähnten Wechselwirkungen zwischen Licht und Materie bilden nur einen kleinen Ausschnitt der täglich ablaufenden photochemischen Reaktionen ab. Die Liste der Einflüsse, die Sonnenlicht auf unser Leben mit sich bringt lässt sich beliebig lang gestalten.

Die erste systematisch untersuchte und festgehaltene Photoreaktion ist für das Ende des 18. Jahrhunderts dokumentiert. Joseph Priestley beobachtete die Bildung des rötlichen Stickstoffdioxids in der Gasphase über Salpetersäure.^{10,11} Priestleys Arbeiten beschränkten sich jedoch nicht nur auf die anorganische Chemie. Weiterhin erarbeitete er grundlegende Erkenntnisse zur oben bereits beschriebenen Photosynthese. Sein Zitat „ (...) *fully ascertained the influence of light in the production of dephlogisticated air (oxygen) in water by means of a green substance*“ gilt als erste Beschreibung dieses Prozesses.¹² Im Laufe des 19. Jahrhunderts nahm die Anzahl an beschriebenen photochemischen Reaktionen nach und nach zu. Die Reaktion von Eisen-(III)-Oxid und Oxalsäure in wässriger Lösung und unter Lichteinwirkung zu Eisen-(II)-Oxid und Kohlenstoffdioxid, beobachtet von Johann Wolfgang Döbereiner, bildet die Grundlage der auch heute noch genutzten Ferrioxalat-Aktinometrie.^{11,13} Die erste als solche spezifizierte organische Photoreaktion ist die Umlagerung des Santonins. Hermann Trommsdorff beobachtete, dass sich Kristalle dieses Naturstoffes unter Einwirkung von Sonnenlicht gelb färben und zerspringen. Zusätzlich zu dieser Feststellung untersuchte Trommsdorff die ablaufende Reaktion unter Zuhilfenahme eines Prismas: „*Das Santonin wird sowohl durch den unzerlegten, als durch den blauen und violetten Strahl gefärbt (...) der gelbe, grüne und rothe bringen nicht die mindeste Veränderung hervor*“.¹⁴ Die Experimente gelten als erste Arbeit, welche sich mit der Wellenlängenabhängigkeit einer photochemischen Reaktion befassten.

Bis dato galt die Photochemie allerdings nur als Randdisziplin der anorganischen und organischen Chemie. Erst Anfang des 20. Jahrhunderts leisteten die beiden Chemiker Giacomo Ciamician und Paul Silber ihren enormen Beitrag dazu, dieses Themenfeld zu einer eigenständigen Wissenschaftsdisziplin zu entwickeln. Im Rahmen ihrer Kooperationen veröffentlichten die beiden Freunde 378 Arbeiten auf unterschiedlichen Gebieten.¹⁵ Die Arbeiten legten die Grundlage für weiterentwickelte Konzepte der organischen Photochemie, wie beispielsweise der Reaktionen aus Singulett- und Triplett-Zuständen oder der verschiedenen Arten von Absorptionsübergängen. In einem vor dem

internationalen Kongress über Angewandte Chemie gehaltenem Vortrag mit dem Titel „The Photochemistry of the Future“ schilderte Ciamician 1912 seine Vision dieses zum damaligen Zeitpunkt noch vergleichsweise kleinen Themengebietes: *„On the arid lands there will spring up industrial colonies without smoke and without smokestacks (...) And if in a distant future the supply of coal becomes completely exhausted, civilization will not be checked by that, for life and civilization will continue as long as the sun shines! (...) So far, human civilization has made use almost of fossil solar energy. Would it not be advantageous to make better use of radiant energy?“*¹⁶ Inmitten eines Zeitalters der rasanten Industrialisierung wurde hier bereits eine Vision und Fragestellung formuliert, welche heute, ein Jahrhundert später, nicht aktueller sein könnte.

5 Zielsetzung

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Cyclobutanspaltung an Dimeren des Cumarins und davon abgeleiteten Verbindungen. Dieser Reaktionstypus wird bereits in einer Vielzahl von Anwendungen eingesetzt, wobei diese oftmals den reversiblen Charakter der Cycloaddition und -reversion nutzen. Ein genaueres Verständnis über die dabei ablaufenden Prozesse ist besonders im Hinblick auf das breite Anwendungsfeld wünschenswert. Im Rahmen der vorgelegten Dissertation werden strukturelle und spektrale Einflüsse auf die photoinduzierte Cycloreversion, welche aus der direkten Wechselwirkung zwischen Licht und Materie resultiert, untersucht. Der Anspruch dieser Arbeit liegt in der Identifizierung eines Substitutionsmusters mit maximaler photochemischer Performance. Hierbei sollen sowohl Ein-Photonen- als auch Zwei-Photonen-induzierte Prozesse untersucht werden. Des Weiteren sollen in Hinblick auf mögliche Anwendungen Nebenreaktionen identifiziert und klassifiziert, sowie Möglichkeiten, diese zu unterdrücken, aufgezeigt werden. Als alternativer Ansatz dazu sollen Derivate des Cumarins untersucht werden, welche aufgrund ihrer intrinsischen chemischen und physikalischen Eigenschaften derartige Nebenreaktionen nicht eingehen. Die Zielsetzung dieser Arbeit lässt sich anhand folgender Fragestellungen definieren:

Welchen Einfluss haben die gewählten Reaktionsbedingungen auf die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten?

Welche Faktoren beeinflussen die via Ein-Photonen- und Zwei-Photonen-Absorption initiierte Cycloreversion?

Inwiefern werden photochemische Eigenschaften und Reaktionsverhalten durch Substitution und Konfiguration beeinflusst?

6 Theoretischer Hintergrund

6.1 Absorption elektromagnetischer Strahlung

Die üblichste Wechselwirkung zwischen Licht und organischer Materie ist die Absorption **eines** Photons durch **ein** Molekül (STARK-EINSTEIN-Gesetz).¹⁷ Dabei wird das absorbierende Molekül in einen energetisch angeregten Zustand überführt. Voraussetzung dafür ist die sogenannte BOHRsche Frequenzbedingung, wonach die Energiedifferenz $\Delta E_{f,i}$ zwischen angeregtem und Grundzustand des Moleküls der Photonenenergie entsprechen muss:

$$\Delta E_{f,i} = E_f - E_i = h\nu \quad (1)$$

Dabei sind E_f und E_i die Energien des angeregten Zustandes Ψ_f beziehungsweise des Grundzustandes Ψ_i , h das PLANCK'sche Wirkungsquantum und ν die Frequenz des absorbierten Photons. Des Weiteren muss es eine konkrete Wechselwirkung zwischen der elektromagnetischen Strahlung und dem absorbierenden Teilchen geben, welche nachfolgend erläutert wird. Magnetische Beiträge werden dabei vernachlässigt, da diese verglichen mit den elektronischen Wechselwirkungen wesentlich schwächer ausfallen. Betrachtet werden nun die Wechselwirkungen zwischen dem elektronischen Vektor der elektromagnetischen Strahlung und dem elektronischen Dipol des absorbierenden Moleküls. Aus der zeitabhängigen Störungstheorie geht hervor, dass die Wahrscheinlichkeit der Absorption elektromagnetischer Strahlung proportional zum Quadrat des Übergangsdipolmoments $\mu_{f,i}$ ist.¹⁸ Dieses ist ein Maß für die Ladungsverteilung während des Übergangs in den elektronisch angeregten Zustand. Das Übergangsdipolmoment ist als Integral der Wellenfunktionen des angeregten sowie des Grundzustandes und des Dipolmoment-Operators $\hat{\mu}$ über den Volumenraum $d\tau$ definiert:

$$\mu_{f,i} = \int \Psi_f \hat{\mu} \Psi_i d\tau \quad (2)$$

Unter Berücksichtigung der BORN-OPPENHEIMER-Näherung,¹⁹ welche besagt, dass elektronische Absorptionsprozesse wesentlich schneller ablaufen als die Neuausrichtung der Kerne, lässt sich Gleichung 2 faktorisieren:

$$\mu_{f,i} = \int \psi_f \theta_f \hat{\mu} \psi_i \theta_i d\tau \quad (3)$$

Hierbei beschreiben $\psi_{f,i}$ und $\theta_{f,i}$ die elektronischen sowie die Kernbeiträge zum Übergangsdipolmoment. Unter der Annahme, dass der Dipolmoment-Operator

ausschließlich auf die elektronischen Beiträge der Wellenfunktion Einfluss nimmt, lassen sich die Variablen in Gleichung 3 trennen:

$$\mu_{f,i} = \int \psi_f \hat{\mu} \psi_i d\tau_e \int \theta_f \theta_i d\tau_N \quad (4)$$

Die elektronischen Beiträge aus dieser Formulierung lassen sich noch ein weiteres Mal aufspalten, wobei $\psi_{f,i}$ als Produkt aus den elektronischen Wellenfunktionen $\phi_{f,i}$, den Orbitalen, und dem Überlappungsintegral der elektronischen Spins $S_{f,i}$ hervorgeht. Somit ergibt sich für $\mu_{f,i}$:

$$\mu_{f,i} = \int \phi_f \hat{\mu} \phi_i d\tau_e \int S_f S_i d\tau_e \int \phi_f \phi_i d\tau_N \quad (5)$$

Gemäß Gleichung 5 setzt sich das Übergangsdipolmoment aus drei Termen zusammen. Sobald einer dieser Ausdrücke den Wert 0 annimmt, beträgt $\mu_{f,i} = 0$, wodurch der Übergang zwischen Grund- und angeregtem Zustand verboten ist. Diese drei Terme beschreiben die Auswahlregeln für elektronische Übergänge. In der Realität jedoch lassen sich aufgrund der zahlreichen Näherungen und Vereinfachungen der hier durchgeführten Erläuterungen auch verbotene Übergänge beobachten, diese weisen jedoch meistens eine deutlich geringere Intensität auf als erlaubte elektronische Übergänge.

Das erste Integral in Gleichung 5 beschreibt die Symmetrie der beteiligten Orbitale aus Grund- und angeregtem Zustand. Um eine Abschätzung zu treffen, ob und wann dieses Integral den Wert 0 annimmt, muss dieser Term zunächst in drei Raumrichtungen separiert werden. Da der Operator $\hat{\mu}$ einen Vektor beschreibt, der sich über die Koordinaten des kartesischen Systems aufspannen lässt, ergibt sich:

$$\int \phi_f \hat{\mu} \phi_i d\tau_e = \int \phi_f \hat{\mu}_x \phi_i d\tau_e + \int \phi_f \hat{\mu}_y \phi_i d\tau_e + \int \phi_f \hat{\mu}_z \phi_i d\tau_e \quad (6)$$

Mindestens einer dieser drei Ausdrücke muss ungleich 0 sein, damit ein elektronischer Übergang symmetrieerlaubt ist. Um dies abzuschätzen müssen die Symmetrierassen der beteiligten Orbitale sowie des Operators $\hat{\mu}$ den Charaktertafeln entnommen werden. Sollte dabei einer der drei Terme eine Abbildung der Symmetrierasse des Ausgangsorbitals darstellen ist der elektronische Übergang erlaubt.¹⁸ Auf die genaue Vorgehensweise wird an dieser Stelle nicht eingegangen, hierzu sei auf Lehrbücher der physikalischen Chemie verwiesen. Verallgemeinert lässt sich die Aussage treffen, dass beispielsweise Übergänge der Art $\pi \rightarrow \pi^*$, symmetrieerlaubt, wohingegen Übergänge zwischen $n \rightarrow \pi^*$ symmetrieverboten sind. Dies zeichnet sich durch wesentlich höhere Absorptionskoeffizienten der erstgenannten aus.

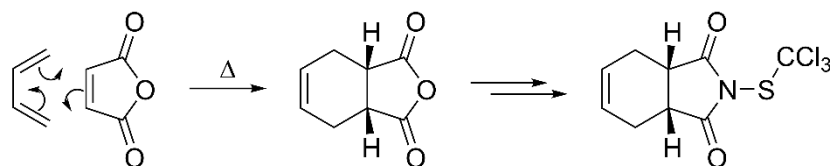
Der zweite Term aus Gleichung 5 beschreibt den Einfluss des Elektronenspins auf das Übergangsdipolmoment. Bleibt der Spin des beteiligten Elektrons im Laufe des Absorptionsprozesses erhalten, so nimmt dieser Term einen Wert von 1 an, wodurch der elektronische Übergang spinerlaubt ist. Dies gilt für Übergänge der Art Singulett \rightarrow Singulett sowie Triplett \rightarrow Triplett. Da der Grundzustand der meisten organischen Moleküle durch ein Singulett beschrieben werden kann, sind Singulett \rightarrow Singulett-Übergänge sehr häufig zu beobachten.

Der verbleibende dritte Ausdruck in Gleichung 5, welcher als FRANCK-CONDON-Term bezeichnet wird, beschreibt die Abhängigkeit des Übergangsdipolmoments von den Kernkoordinaten im angeregten und im Grundzustand. Da diese gemäß der BORN-OPPENHEIMER-Näherung sowie des FRANCK-CONDON-Prinzips sich innerhalb der Zeitskala des elektronischen Überganges wesentlich langsamer verändern und somit der Gleichgewichtsgeometrie entsprechen, ist dieser Term immer ungleich 0.^{20,21} Dementsprechend nimmt der Wert dieses Ausdruckes keinen Einfluss auf die Intensität einer Absorptionsbande, sondern lediglich auf deren Feinstruktur. Da diese allerdings hauptsächlich in der Gasphase zu beobachten ist wird an dieser Stelle auf eine weitere Vertiefung der Theorie verzichtet.

6.2 Pericyclische Reaktionen

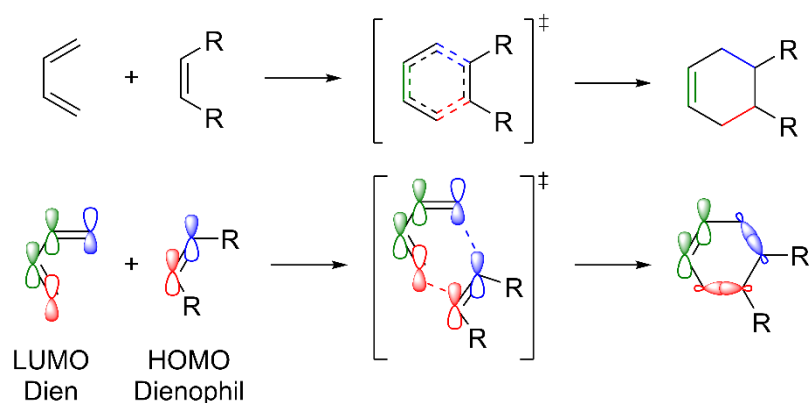
Der Großteil organischer Reaktionen läuft ionisch ab, wobei Ladungen zwischen elektronenreichen (nucleophilen Zentren) und elektronenarmen Atomen (elektrophilen Zentren) wandern. Beispiele sind etwa die säurekatalysierte Veresterung, Substitutionsreaktionen des Typs S_N1 oder Eliminierungen erster Reaktionsordnung. Die hier genannten, sowie viele weitere organische Reaktionen, verlaufen über stabile ionische Zwischenstufen. Im Gegensatz dazu verlaufen sogenannte pericyclische Reaktionen konzertiert, d.h. ohne das Auftreten von Intermediaten. Die prominenteste dieser Reaktionen ist wohl die DIELS-ALDER-Reaktion (NP 1950) zwischen einem Dien und einem Dienophil.²² Derartige Reaktionen werden als $[n+n]$ -Cycloadditionen bezeichnet, wobei n die Anzahl der am Ringschluss beteiligten Elektronen auf Seiten der beiden Reaktanden angibt. Die Captansynthese, deren Ausgangspunkt die

[4+2]-Cycloaddition zwischen 1,3-Butadien und Maleinsäureanhydrid darstellt, ist exemplarisch in Schema 1 dargestellt.



Schema 1: [4+2]-Cycloaddition zwischen 1,3-Butadien und Maleinsäureanhydrid als Ausgangspunkt der Captansynthese.

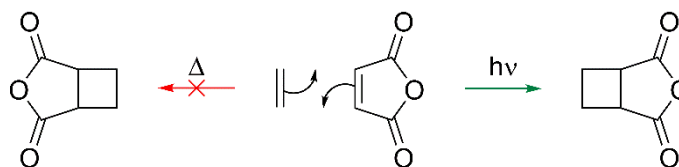
Wie dem Schema zu entnehmen ist, bilden sich im Laufe der thermischen Reaktion zwei σ -Bindungen auf Kosten zweier π -Bindungen aus. Der genaue Mechanismus der Reaktion unter Berücksichtigung der beteiligten Grenzorbitale ist in Schema 2 dargestellt.



Schema 2: Verlauf der [4+2]-Cycloaddition zwischen dem LUMO des Diens und dem HOMO des Dienophils.

Wie hier zu entnehmen, erfolgt der Ringschluss durch Wechselwirkung zwischen dem *lowest unoccupied molecular orbital* (LUMO) des Diens und dem *highest occupied molecular orbital* (HOMO) des Dienophils. Die blau, beziehungsweise rot markierten p-Orbitale sind in diesem Falle so ausgerichtet, dass die Bildung zwei neuer σ -Bindungen zwischen den Reaktanden möglich ist. Die grün markierten Orbitale bilden die neue π -Bindung aus. Im Übergangszustand der Reaktion sind die sechs beteiligten Elektronen vollständig delokalisiert, wodurch das System an dieser Stelle aromatischen Charakter besitzt. Damit geht eine hohe Stabilität einher, welche die hohe Effizienz der [4+2]-Cycloaddition erklärt. Voraussetzung für das Ablaufen der thermisch induzierten Reaktion ist demnach die energetische Lage sowie die Symmetrie der beteiligten Grenzorbitale. Für ihre theoretischen Arbeiten zum Ablauf und zur Erklärung pericyclischer Reaktionen erhielten FUKUI und HOFFMANN 1981 den Nobelpreis. Anhand der formulierten WOODWARD-HOFFMANN-Regeln lässt sich eine Abschätzung treffen, ob eine thermisch induzierte pericyclische Reaktion stattfindet.²³ Demnach gilt, dass eine solche Reaktion nur dann abläuft, wenn die Summe der Reaktanden n aus $(4q+2)_s$ und

$(4r)_a$ ungerade ist, wobei q und r Integre sind. Die beiden Terme beschreiben dabei die Anzahl der beteiligten Elektronen innerhalb der Grenzorbitale. Im Falle des Diens lassen sich die vier π -Elektronen dem Term $(4r)$ zuordnen (mit $r = 1$), die beiden Elektronen des Dienophils bilden den $(4q+2)$ -Term mit $q = 0$ ab. Die Indizes ‚s‘ für suprafacial und ‚a‘ für antarafacial beschreiben dabei die Geometrie der in Wechselwirkung tretenden Grenzorbitale. Im ersteren Fall befinden sich die beiden neu ausgebildeten Bindungen im Übergangszustand auf einer Seite der Molekülebene, im antarafacialen Fall auf entgegengesetzten Seiten. Aus Schema 2 geht hervor, dass es sich bei der dargestellten $[4+2]$ -Cycloaddition um eine Reaktion handelt, bei der die Bindungen suprafacial gebildet werden. Das Dienophil kann sowohl von oberhalb als auch von unterhalb der Molekülebene des Diens anbinden, die Vorzeichen der Orbitallappen lassen beides zu. Somit entfällt der $(4r)_a$ -Term in den WOODWARD-HOFFMANN Regeln, welche sich demnach zu $n(4q+2)_s = \text{ungerade}$ vereinfachen. Die Anzahl der $(4q+2)$ -Systeme im oben beschriebenen Fall der $[4+2]$ -Cycloaddition beträgt $n = 1$, somit ist die Reaktion thermisch erlaubt. Aus den hier dargestellten Erläuterungen geht hervor, dass eine thermisch induzierte Reaktion zwischen zwei isolierten Doppelbindungen, die $[2+2]$ -Cycloaddition, nach WOODWARD-HOFFMANN verboten ist. Die Summe der $(4q+2)$ -Terme beträgt in diesem Fall $n = 2$. Für photochemisch induzierte pericyclische Reaktionen kehren sich die Regeln allerdings um, wodurch die Bildung von cyclischen Verbindungen aus isolierten Doppelbindungen möglich wird. Eine Beispielreaktion ist in Schema 3 gegeben.



Schema 3: Die $[2+2]$ -Cycloaddition zwischen Ethen und Maleinsäureanhydrid ist nach WOODWARD-HOFFMANN thermisch verboten, photochemisch jedoch erlaubt.

Die thermisch induzierte $[2+2]$ -Cycloaddition ist in diesem Falle verboten, die Bildung des Cyclobutans ist nicht möglich. Die Bestrahlung der Reaktionslösung mit einer geeigneten Lichtquelle hingegen liefert das gewünschte Reaktionsprodukt. Pericyclische Reaktionen werden wie keine zweite organische Reaktion durch die Lage und Symmetrie der Grenzorbitale gesteuert. Zur Erläuterung des in Schema 3 gezeigten Verhalten müssen diese demnach in Betracht gezogen werden.

Abbildung 1 zeigt die an der Reaktion beteiligten Grenzorbitale. Hieraus wird ersichtlich, dass es im Falle einer thermischen Reaktion zu keiner Ausbildung von Bindungen kommt. Die Linearkombination der HOMOs der beteiligten Reaktanden A und B liefert zwei Molekülorbitale (MOs), welche mit je zwei Elektronen besetzt sind. Das energetisch abgesenkte MO beschreibt dabei den bindenden Anteil der Linearkombination, das energetisch angehobene MO den antibindenden Term. Beide Anteile neutralisieren sich, woraus eine Bindungsordnung von 0 hervorgeht. Die Wechselwirkung zwischen HOMO und LUMO ist, wie oben erläutert, aufgrund der Orbitalsymmetrie in diesem Fall verboten. Im Laufe der photochemischen Reaktionsführung wird ein Elektron aus dem HOMO von B in dessen LUMO angeregt, es bilden sich zwei *single occupied molecular orbitals* (SOMOs), der Reaktand ist in Abbildung 1 nun als B* deklariert. Die Linearkombination der beteiligten Grenzorbitale liefert in diesem Fall drei besetzte Molekülorbitale, von denen eines antibindenden und zwei bindenden Charakter haben. In Summe ergibt sich daraus eine Bindungsordnung von 1, dementsprechend kommt es zur Ausbildung des Cyclobutans.

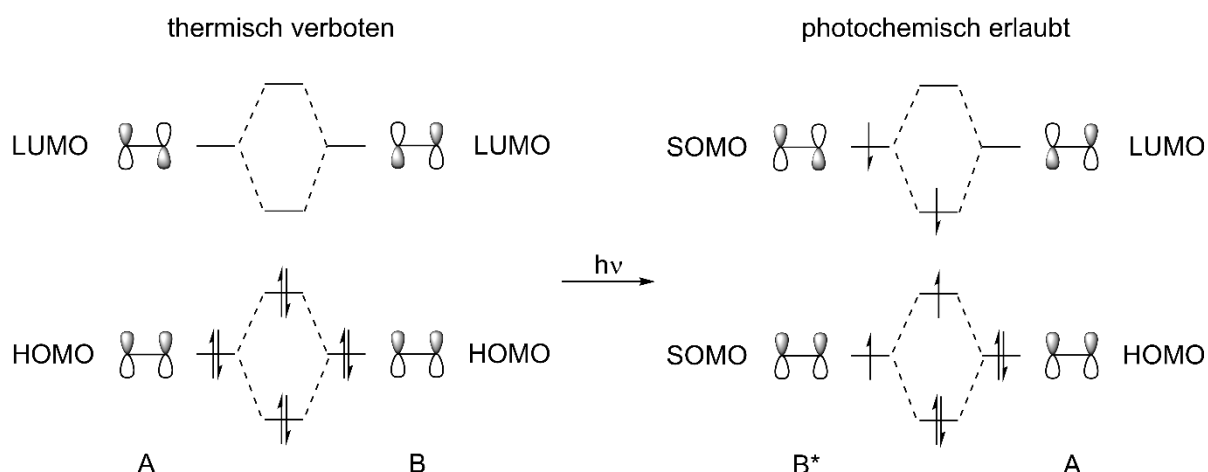


Abbildung 1: Vergleich der Grenzorbitalwechselwirkungen im Verlaufe der thermischen und der photochemischen [2+2]-Cycloaddition.

6.3 Die Photochemie des Cumarins - Cycloaddition

Das Grundgerüst des erstmals 1820 aus der Tonkabohne isolierten Naturstoff Cumarin bildet die Grundlage für mittlerweile mehr als eintausend Derivate.^{24,25} Der Großteil der

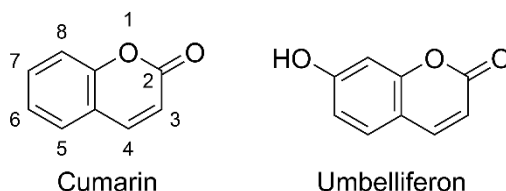
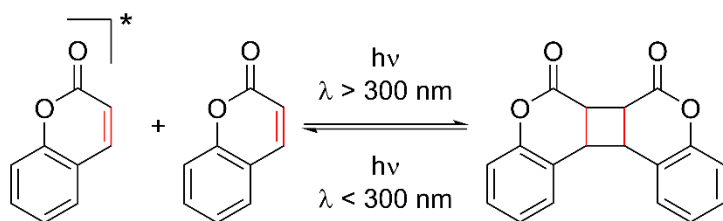


Abbildung 2: Grundstruktur des Cumarins und des Umbelliferons.

bekannten Derivate lässt sich vom 7-Hydroxycumarin (Umbelliferon, Abbildung 2) ableiten. Die Hydroxyfunktion ermöglicht eine weitere Funktionalisierung, beispielsweise zu Ethern oder Estern und ermöglicht somit den Einsatz des Cumarins in einer Vielzahl von Anwendungen.^{26–28}

Die photochemische Dimerisierung des Cumarins fand erstmals zu Beginn des 20. Jahrhunderts Erwähnung in der Fachliteratur.²⁹ CIAMICIAN und SILBER, setzten eine Lösung des Cumarins in Ethanol über zwei Jahre hinweg auf dem Dach ihres Labors an der Universität Bologna direkter Sonnenstrahlung aus. Die Analyse der Reaktionsprodukte ergab, dass sich mehrere Substanzen bildeten, deren Schmelzpunkte deutlich von dem des Cumarins abwichen. Innerhalb der folgenden Jahrzehnte wurden die Strukturen dieser Verbindungen aufgeklärt. Dies wurde besonders durch neuentwickelte spektroskopische und kristallographische Methoden erreicht.^{30–34} Eine photochemische Reaktionsführung (wie in Schema 4 gezeigt), bei der das Cumarin über Bestrahlung im UV-A Bereich ($\lambda > 300$ nm) angeregt wird, führt zur oben erläuterten [2+2]-Cycloaddition zwischen zwei Cumarinen.

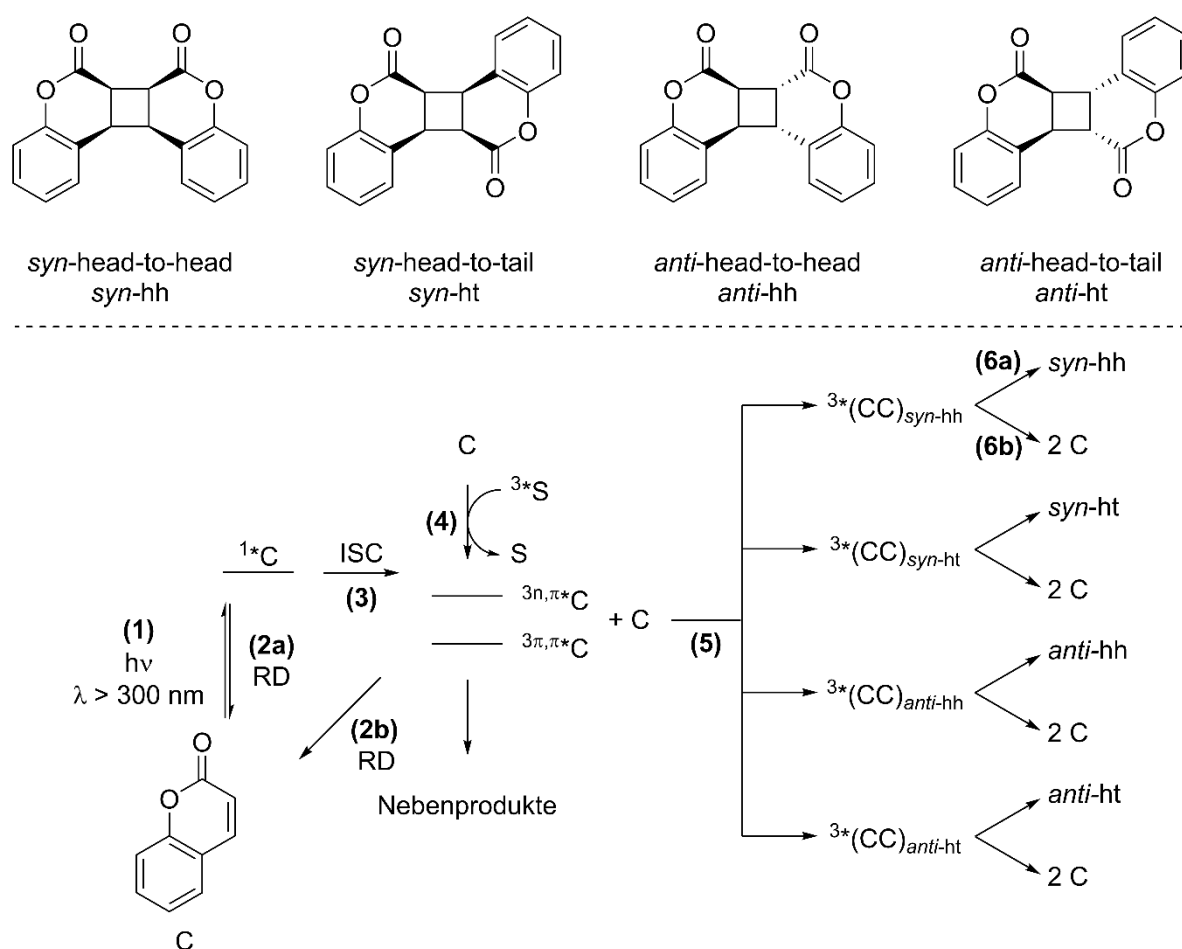


Schema 4: Photochemische [2+2]-Cycloaddition des Cumarins.

In Abhängigkeit zu den eingestellten Reaktionsbedingungen bilden sich bis zu vier Dimere des Cumarins, welche in Schema 5 (oben) dargestellt sind. Die Verbindungen unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Konfiguration am Cyclobutanring. Im Falle der *syn*-

Isomere liegen beide monomeren Einheiten im gleichen Halbraum, im Falle der *anti*-Konfiguration auf gegenüberliegenden Seiten. Die monomeren Strukturen der (hh)-Dimere sind parallel zueinander ausgerichtet beziehungsweise im Falle der (ht)-Derivate um 180 °C gegeneinander verdreht.

Der Mechanismus der ablaufenden Reaktion, insbesondere welche Faktoren die Produktverteilung zwischen den vier Dimeren festlegen, ist bis dato noch nicht vollständig aufgeklärt. Frühere Arbeiten vermuteten, dass die Multiplizität des angeregten Zustandes, aus welchem die Dimerisierung erfolgt, die Produktkonfiguration als *syn* oder *anti* festlegt. Hierbei wird die Annahme getroffen dass Reaktionen aus einem Singulett-Zustand die *syn*-Isomere, Reaktionen aus einem Triplett-Zustand des Cumarins die *anti*-Isomere liefern.^{30,32,35,36}



Schema 5: Strukturen der vier Cumarin-Dimere (oben) sowie Reaktionsschema der Dimerisierung unter Berücksichtigung aller involvierten Prozesse (unten).^{mod. 37}

Der in Schema 5 (unten) gezeigte Mechanismus beschreibt den aktuellen Stand der Forschung auf Basis der Arbeiten von GÖRNER und WOLFF.³⁷ Demnach ist der erste Schritt **(1)** der [2+2]-Cycloaddition des Cumarins (C) die vertikale Anregung durch Absorption im UV-A Bereich in den untersten angeregten Singulett-Zustand (1^*C). Die

Lebensdauer dieses Zustandes liegt sowohl in polaren als auch unpolaren Lösungsmitteln in der Größenordnung von etwa 100 ps.³⁸ Die direkte Beteiligung dieses Singulett-Zustands an der diffusionslimitierten [2+2]-Cycloaddition ist demnach äußerst unwahrscheinlich. Das System kann an diesem Punkt die ihm zugeführte Energie durch strahlungslose Übergänge (*radiationless decay*, RD, **(2a)**) an die Umgebung abgeben und befindet sich anschließend wieder im Grundzustand, ohne dass eine Reaktion eingetreten ist. Alternativ dazu erfolgt ein *intersystem crossing* (ISC, **(3)**) vom Singulett- in einen oder mehrere Triplett-Zustände.³⁹ Da der Übergang von diesen Zuständen in den Grundzustand gemäß der Auswahlregeln für elektronische Übergänge spinverboten ist, weisen diese, verglichen mit dem Singulett-Zustand, eine wesentlich höhere Lebensdauer von einigen Mikrosekunden auf. Die ISC-Rate Φ_{ISC} skaliert mit der Polarität des Lösungsmittels, die Population dieser langlebigen Zustände ist demnach in polaren Medien wie Wasser oder Acetonitril erhöht. Im Falle des Cumarins beträgt die ISC-Rate etwa 0.007, was mit vergleichbaren photoaktiven Systemen eher gering ist.⁴⁰ Da sowohl die Lebensdauer von 1C , als auch dessen Φ_{ISC} niedrige Werte aufzeigen, bietet sich für präparative Cycloadditionen die Zugabe eines Triplett-Sensitizers (S) wie beispielsweise Benzophenon oder Acetophenon an. Hierbei handelt es sich um Verbindungen, die nach Absorption der geeigneten Wellenlänge eine hohe ISC-Rate aufzeigen und sich somit nahezu dauerhaft im Triplett-Zustand (3S) befinden. Durch die zum Grundzustand des Cumarins ähnliche energetische Lage sind diese Sensitizer in der Lage, ihren Triplettzustand durch einen Molekülstoß in Schritt **(4)** auf C zu übertragen. Dies hat die direkte Bildung der 3C -Zustände zur Folge. In **(5)** kommt es anschließend zur Bildung eines Komplexes zwischen 3C und C, dessen Struktur die finale Konfiguration des Cyclobutans vorgibt. Die genaue Art dieser Komplexe ist noch immer Gegenstand aktueller Forschung, potentiell möglich wären dabei entweder excimere oder biradikale Intermediate.⁴⁰ In beiden Fällen können sich an diesem Punkt im Reaktionsmechanismus sowohl die Dimere **(6a)** als auch die Monomere **(6b)** ausbilden.

6.4 Die Photochemie des Cumarins - Cycloreversion

Die Bestrahlung der Cumarin-Dimere mit energiereichem Licht im Spektralbereich unterhalb von 300 nm führt zur photochemischen [2+2]-Cycloreversion des Vierrings.^{41,42} Durch die Auswahl einer geeigneten

Wellenlänge lässt sich die Reaktion zwischen Monomer und Dimer entsprechend Schema 4 steuern. Die reversible Natur der photochemischen [2+2]-Cycloaddition des

Cumarins findet bereits vielfach Anwendung.^{43–45} Obwohl in diesen anwendungsorientierten Prozessen das Verständnis sowohl über die Dimerisierung als auch die Spaltung essentiell sind, finden sich wesentlich mehr grundlegende Arbeiten zur photochemischen Cycloaddition der Cumarine als zu deren Cycloreversion. In diesem Kapitel wird der photochemische Prozess der [2+2]-Cycloreversion beschrieben sowie mögliche parallele Reaktionspfade erläutert.

Die spektralen Eigenschaften des Cumarins unterscheiden sich signifikant von denen der Dimere. Der größte Unterschied ist dabei das Fehlen der Absorptionsbande bei etwa $\lambda = 320$ nm, resultierend aus der mit der Cycloaddition einhergehenden verringerten Größe des konjugierten π -Systems. Unterhalb einer Wellenlänge von $\lambda < 300$ nm zeigen beide Spezies Absorption, wodurch es bei Bestrahlung des Reaktionssystems innerhalb dieses Spektralbereiches zwangsläufig zur Ausbildung eines photostationären Gleichgewichtes kommt.⁴⁶ Eine quantitativ vollständige Cycloreversion lässt sich somit nur in verdünnten Lösungen erzielen, da die unter diesen Bedingungen gebildeten Cumarin-Monomere frei diffundieren können, wodurch die Recyclisierung kinetisch gehindert ist.⁴⁷

Der Mechanismus der Cycloreversion ist bis dato noch nicht vollends aufgeklärt. Gemäß aktuellem Wissensstand verläuft die Ringspaltung der Dimere über einen nicht strahlenden kurzlebigen Singulett-Zustand in einer Effizienz von etwa 20 %.^{48,49} Ein Einfluss der Funktionalisierung auf die Quantenausbeute der Reaktion konnte ebenfalls nachgewiesen werden, wobei die Auswirkungen der Substituenten auf die Dynamik der Cycloreversion noch immer nicht verstanden ist. Innerhalb der Reihe der Cumarin-Dimere wurde der Einfluss der Cyclobutan-Konfiguration auf die Effizienz der Cycloreversion gezeigt. Sterische und elektronische Effekte dirigieren die ablaufende Reaktion dabei entweder in Richtung Cycloreversion oder Rekombination der im Übergangszustand gebrochenen Bindung. Hierdurch ergibt sich bezüglich Effizienz der Trend: *anti*-hh > *syn*-hh > *syn*-ht.⁵⁰ Wie auch die [2+2]-Cycloaddition verläuft die Cycloreversion gemäß den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln, wobei die oben erläuterten Auswahlregeln für die Lichtabsorption auf die Reaktion zwischen angeregten Zuständen übertragen werden können.⁵¹ Demnach dürfen unter Symmetrieerhaltung Molekülorbitale des Edukts nur in Produktorbitale mit der gleichen Symmetrie übergehen. Unter der Berücksichtigung der VAN DER LUGT und OOSTERHOFF-Interpretation ergibt sich für die photochemische pericyclische Reaktion der in Abbildung 3 gezeigte Mechanismus.^{52,53}

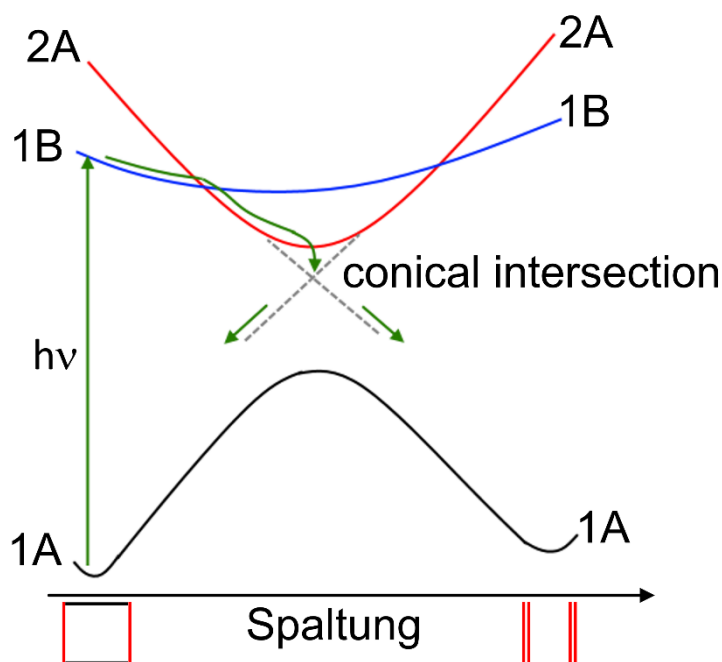


Abbildung 3: Verlauf der photochemischen Cycloreversion über die Potentialoberflächen der beteiligten Spezies.^{mod. 52}

Demnach treten die beiden ersten angeregten Zustände (**1B**) von Edukt und Produkt, sowie der Grundzustand des einen Reaktionsteilnehmers (**1A**) mit dem angeregten Zustand (**2A**) des anderen Teilnehmers in Wechselwirkung. Aufgrund der hohen Potentialbarriere zwischen den Grundzuständen (**1A**) von Edukt und Produkt ist diese Art von Reaktion thermisch nicht realisierbar. Die Anregung eines Substrates in den ersten angeregten Zustand führt zu dessen Population. Anschließende translatorische, rotatorische und vibratorische Prozesse modulieren die Kernpositionen bis es zur internen Umwandlung (IC, *internal conversion*) zwischen **1B** und **2A** kommt. Da das System dem energetischen Minimum entgegenstrebt, werden die Kernpositionen so weit moduliert, bis dieses erreicht ist. Bei diesem Punkt der Potentialoberfläche handelt es sich um das sogenannte *pericyclische Minimum*, welches sämtliche photochemischen pericyclischen Reaktionen gemein haben.⁵⁴ Dieses Minimum kann als Sammelbecken der angeregten Zustände angesehen werden, da jedes System im Rahmen seiner Energieminimierung dieses anstrebt. Die genaue Natur dieses Zustandes ist bis dato Stand der aktuellen Forschung, wobei hier ein biradikaler Charakter als wahrscheinlichstes angesehen wird.⁵⁰ Wie der Abbildung zu entnehmen ist, ist an diesem Punkt die Potentialdifferenz zwischen angeregtem und Grundzustand minimal. Eine geeignete Änderung der Kerngeometrie kann an dieser Stelle das System wieder in seinen Grundzustand überführen, wobei nun zwei Reaktionswege denkbar sind.

Entweder es kommt zur Rekombination des im pericyclischen Minimum liegenden Biradikals, wodurch das Cycloadditions-Produkt erhalten wird, oder aber die Dissoziation des Cyclobutans führt zur Ausbildung der Cycloreversion-Produkte.⁵⁵

6.5 Zwei-Photonen induzierte Cycloreversion

Gemäß den oben erläuterten Auswahlregeln für elektronische Anregung sowie des STARK-EINSTEIN-Gesetzes absorbiert im Standardfall **ein** Molekül genau **ein** Photon. Die deutsch-amerikanische Physikerin Maria GÖPPERT-MEIER formulierte diesem Gesetz widersprechend im Jahr 1931 erstmals das theoretische Konzept der Zwei-Photonen-Absorption (TPA).⁵⁶ Da solche Prozesse in der Praxis nur bei einer hohen Strahlungsdichte möglich sind, konnten diese erst 30 Jahre später, mit der Entwicklung des Rubin-Lasers experimentell nachgewiesen werden.⁵⁷ Experimente bezüglich der TPA-Eigenschaften des Cumarins wurden erstmals Ende der 1970er Jahre durchgeführt.⁵⁸

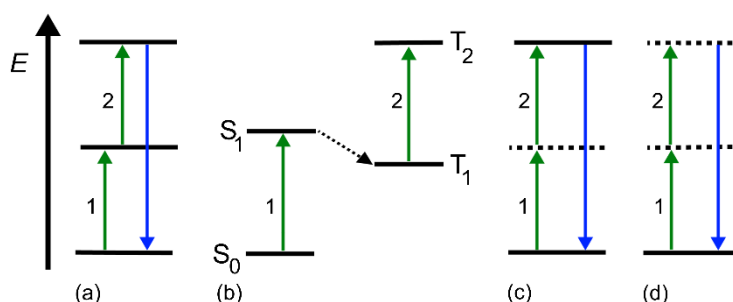


Abbildung 4: Sequentielle und simultane Mechanismen des TPA-Prozesses. Virtuelle Energieniveaus sind als gestrichelte Linien dargestellt.^{mod. 17}

Voraussetzung für das Ablaufen der TPA ist, dass die genutzten Photonen ein Doppeltes der Wellenlänge derer für die Ein-Photonen-Absorption (SPA) genutzten aufzeigen. Die zu überwindende Energiedifferenz zwischen Grund- und angeregtem Zustand ist in diesem Fall gleich groß. Der Mechanismus der TPA lässt sich in zwei Arten, welche in Abbildung 4 dargestellt sind, unterscheiden. Im Falle eines sequentiellen Prozesses (a) erfolgt die erste Anregung in einen Zwischenzustand und von diesem ausgehend eine zweite Absorption in das finale Energieniveau. Alternativ unterläuft das System ein *intersystem crossing* (ISC) vom Singulett in einen Triplett-Zustand, aus welchen anschließend eine zweite Absorption erfolgen kann (b). Im Falle der simultanen Absorption erfolgt zunächst die Anregung des Moleküls in einen virtuellen Zwischenzustand. Erreicht das zweite Photon das System innerhalb von etwa 10^{-16} s (dieser Wert ergibt sich aus der Energie-Zeit Unschärferelation für ein Photon mit einer

Wellenlänge von $\lambda = 300 \text{ nm}$), so kann dieses ebenfalls absorbiert werden und das Molekül befindet sich im angeregten Zustand. Grund- und angeregter Zustand sind im Fall (c) real. Für die simultane Absorption gelten abweichende Auswahlregeln als die oben erläuterten, sodass hierdurch Prozesse ermöglicht werden die eigentlich dem Symmetrieverbot unterliegen. Die TPA-induzierte Cycloreversion der Cumarin-Dimere lässt sich auf diesen Vorgang zurückführen.⁵⁹ Abschließend sei an dieser Stelle noch die TPA in ein virtuelles Zielniveau (d) erwähnt, welche die Grundlage der Frequenzverdopplung in heute vielfach angewandten Lasersystemen bildet.

Rhodamin-B, ein Molekül mit ausgezeichneten SPA- und TPA-Eigenschaften, absorbiert bei strahlendem Sonnenschein pro Sekunde etwa ein Photon via SPA. Die simultane Absorption zweier Photonen hingegen ließe sich nur alle zehn Millionen Jahre beobachten, eine Drei-Photonen-Absorption ist so unwahrscheinlich dass dieser Vorgang in der Lebensdauer des Universums nicht auftreten wird.⁶⁰ Entsprechend zeigt die Wahrscheinlichkeit eines Multiphotonen-Prozesses W_{TPA} eine starke Abhängigkeit gegenüber der verwendeten Lichtintensität:⁶¹

$$\frac{W_{\text{TPA}}}{dt} = \frac{8\pi^2\omega}{n^2c^2} I^2 \text{Im}(X^{(3)}) \quad (7)$$

Dabei entspricht ω der optischen Frequenz des Lichts, n dem Brechungsindex des Mediums, c der Lichtgeschwindigkeit, I der Lichtintensität und $\text{Im}(X^{(3)})$ dem imaginären Teil des Suszeptibilitätstensors 3. Ordnung. Vereinfacht hängt die Übergangswahrscheinlichkeit vom Quadrat der Intensität ab, weshalb Reaktionen denen eine TPA zugrunde liegt ausschließlich Laser-induziert ablaufen:

$$W_{\text{TPA}} \propto I^2 \quad (8)$$

In der Praxis bedeutet der quadratische Zusammenhang zwischen W und I , dass die Photonendichte nur im Fokuspunkt des verwendeten Lasers ausreichend ist, um eine Absorption zu ermöglichen. Damit einhergehend ist gleichzeitig eine hohe Ortsauflösung der durchzuführenden Reaktion, was beispielsweise in der Zwei-Photonen Polymerisation ausgenutzt wird.^{62,63}

Um festzustellen ob es sich bei einer ablaufenden Reaktion, als Beispiel sei die Spaltung des Cumarin-Dimers gewählt, um einen TPA-induzierten Prozess handelt, müssen intensitätsabhängige Kinetiken aufgenommen werden:⁶⁴

$$\frac{dc}{dt} = v_0 = \sigma_{\text{TPA}} c_0 I^2 \Phi_{\text{SPA}} = k I^2 \quad (9)$$

$$\ln v_0 = \ln k + 2 \ln \frac{I}{I_0} \quad (10)$$

c entspricht dabei der Monomerkonzentration, v_0 beschreibt die Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion 0. Ordnung, c_0 ist die Ausgangskonzentration des eingesetzten Dimers, σ_{TPA} der Zwei-Photonen-Querschnitt, welcher als Analogon zum Absorptionskoeffizienten der SPA angesehen wird und Φ_{SPA} entspricht der Quantenausbeute der Reaktion bei der Ein-Photonen Reaktion. Handelt es sich beim beobachteten Prozess um eine Zwei-Photonen-Reaktion ergibt die doppelt-logarithmische Auftragung der Reaktionsgeschwindigkeiten gegen die Lichtintensität gemäß Gleichung 10 eine Steigung von 2. Die Ermittlung des TPA-Querschnittes σ_{TPA} , welcher als Maß für die Wahrscheinlichkeit des Prozesses angesehen werden kann, sei nun anhand der Spaltung des *anti*-hh Cumarin-Dimers exemplarisch gezeigt. Zunächst erfolgt die Bestimmung der Lichtintensität des Lasers I aus Pulsenergie P und Pulslänge τ .

$$I = \frac{P}{\tau} \left[\frac{\text{J}}{\text{s}} \right] \quad (11)$$

Die Anzahl der Photonen n_{Photo} lässt sich nun anhand Gleichung 13 ermitteln. Die im Experiment verwendete Wellenlänge beträgt $\lambda = 532 \text{ nm}$.

$$E_{532\text{nm}} = h\nu = h \frac{c}{\lambda} = 3.74 \cdot 10^{-19} \text{ J} \quad (12)$$

$$n_{\text{Photo}} = \frac{I}{E_{532\text{nm}}} \left[\frac{1}{\text{s}} \right] \quad (13)$$

Der Photonenfluss F ist durch die auf den Strahldurchmesser A normierte Photonenanzahl gegeben:

$$F = \frac{n_{\text{Photo}}}{A} \left[\frac{1}{\text{s cm}^2} \right] \quad (14)$$

Zur Bestimmung des TPA-Querschnittes ist die Anfangsgeschwindigkeit der betrachteten Reaktion v_0 , erforderlich. Diese wird durch die Auftragung des Reaktionsumsatzes gegen die Reaktionszeit erhalten.

$$v_0 = \frac{dc}{dt} \left[\frac{\text{mol}}{\text{L s}} \right] \quad (15)$$

Die effektive Belichtungszeit t_{eff} ergibt sich aus der Pulsfrequenz des Lasers (20 Hz) sowie dessen Pulslänge (3 ns) und muss entsprechend bei der Bestimmung von v_0 berücksichtigt werden.

Aus der effektiven Anfangsgeschwindigkeit der Reaktion lässt sich unter Berücksichtigung des Reaktionsvolumens V_{Lsg} und der Avogadro-Konstante N_A die Anzahl der gespaltenen Cyclobutane n_{Cyclo} bestimmen:

$$n_{\text{Cyclo}} = v_0 V_{\text{Lsg}} N_A \left[\frac{1}{\text{s}} \right] \quad (16)$$

Wie im Falle der Reaktionszeit muss das Volumen ebenfalls auf einen effektiven Wert korrigiert werden. Dieses effektive Volumen V_{eff} wird dabei durch den Durchmesser des Laserstrahls sowie die Weglänge des Lichts definiert. Die Anzahl der gespaltenen Cyclobutane wird nun um diesen Wert korrigiert:

$$n_{\text{eff}} = \frac{n_{\text{Cyclo}}}{V_{\text{eff}}} \left[\frac{1}{\text{s L}} \right] \quad (17)$$

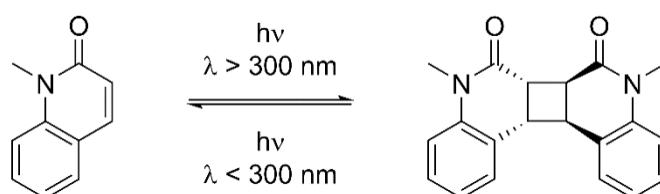
Unter Einbeziehung der SPA-Quantenausbeute, der Startkonzentration sowie der ermittelten effektiven Anzahl an Spaltungen und des Photonenflusses ergibt sich der TPA-Querschnitt gemäß Gleichung 18.^{56,61}

$$\sigma_{\text{TPA}} = \frac{n_{\text{eff}}}{\Phi_{\text{SPA}} F^2 c_0} \left[\frac{1}{\text{s cm}^4} \right] \quad (18)$$

Die Einheit des TPA-Querschnittes ist Göppert-Meyer [$\text{GM} = 10^{-50} \frac{\text{cm}^4 \text{s}}{\text{photon}}$].

6.6 Die Substanzklasse der Quinolinone

Wie oben erläutert beeinflussen Funktionalisierungen des Cumarin-Grundgerüsts die photochemischen Eigenschaften des Systems. Ein großer Teil der hier vorgelegten Arbeit befasst sich mit der Photochemie des dem Cumarin strukturell verwandten Quinolinon. Strukturen dieser Substanzklasse unterscheiden sich vom Cumarin durch die Substitution des Lactons durch ein Lactam und finden bis dato hauptsächlich Anwendung im medizinischen Bereich sowie als refraktive Gruppe in hochbrechenden Polymeren.⁶⁵⁻⁶⁸ Wie in Schema 6 gezeigt, lassen sich auch die Quinolinone über die photochemische [2+2]-Cycloaddition bzw. Cycloreversion dimerisieren und spalten. Hauptprodukt dabei ist im Falle des *N*-Methyl-Quinolinons (NMQ) das *anti*-hh Dimer.⁶⁹



Schema 6: Photochemische Dimerisierung und Spaltung des NMQ und dessen *anti*-hh Dimers.

Die Substitution des Grundgerüsts hin zu einem Lactam hat weitreichende Auswirkungen auf die photochemischen Eigenschaften des Systems. Durch den elektronenschiebenden Charakter erfährt das Absorptionsspektrum des Quinolinons verglichen mit dem des Cumarins einen bathochromen shift von etwa 20 nm. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass das unsubstituierte NMQ eine deutlich ausgeprägtere Fluoreszenz nach der Anregung in den ersten Singulett-Zustand zeigt.⁷⁰ Die Substitution des Sauerstoffatoms durch ein Stickstoffatom führt weiterhin zu einer stärker ausgeprägten Spin-Bahn-Kopplung innerhalb der angeregten Zustände, wodurch die ISC-Rate zwischen Singulett und Triplett verglichen mit der des Cumarins deutlich erhöht ist. Die Quantenausbeute des ISC beträgt beim Cumarin $\Phi_{ISC} \sim 0.03$ und für das Quinolinon unter identischen experimentellen Bedingungen $\Phi_{ISC} \sim 0.20$. Der Übergang des NMQ in das Triplett-Regime der Potentialhyperfläche erfolgt entsprechend in etwa zehnmal effizienter.⁷¹ Dieses Verhalten entspricht der Regel von EL-SAYED und resultiert in einer deutlich stärkeren Population der langlebigeren Triplett-Zustände und somit zu einer deutlich effizienteren Cycloaddition.⁷²

7 Kumulative Ergebnisbeschreibung

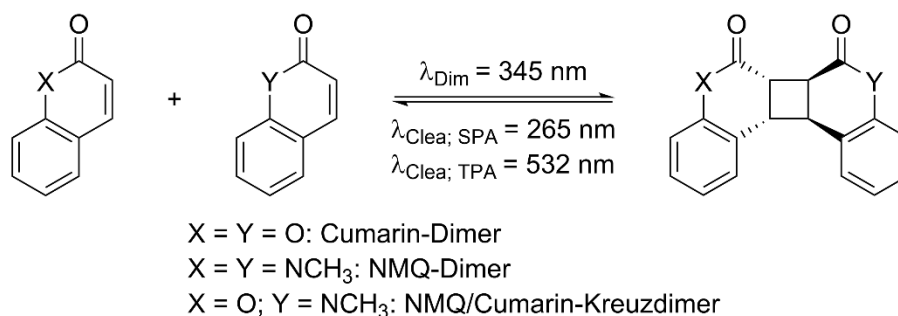
Die im Rahmen der Dissertation entstandenen und vorab publizierten Forschungsergebnisse seien an dieser Stelle zusammenfassend dargestellt. Des Weiteren werden die Befunde der einzelnen Arbeiten in einem übergreifenden Zusammenhang betrachtet, wobei sich folgende Strukturierung der Ergebnisse anbietet:

1. Klassische photochemische Cycloreversion via SPA und TPA
2. Oxidative Cyclobutanspaltung durch photochemisch generierten Singulett-Sauerstoff
3. Einfluss des Substitutionsmusters auf photochemische Cycloreversion und oxidative Cyclobutanspaltung

Der erste Teil dieser Arbeit setzt sich mit dem Einfluss der Molekülsymmetrie auf die photochemische Cycloreversion via SPA und TPA auseinander. Anschließend sei eine oxidative Dimerspaltung, wie man sie bisher hauptsächlich von der enzymatischen DNA-Reparatur kennt, an einem Quinolinon-Dimer vorgestellt. Im abschließenden Teil dieser Arbeit sollen Einflüsse des Substitutionsmusters auf die klassische sowie die oxidative Cyclobutanspaltung gezeigt werden.

7.1 Klassische photochemische Cycloreversion via SPA und TPA

Aus früheren Arbeiten ist bekannt, dass die Reaktionsdynamiken der photochemischen Cycloreversion der Cumarin- und Quinolinon-Dimere essentielle Unterschiede zwischen einander aufzeigen.⁷⁰ Dabei wurde bisher lediglich die SPA-induzierte Spaltreaktion untersucht. Im Falle des Cumarins sind bereits einige Arbeiten bezüglich der TPA-induzierten Cycloreversion bekannt.^{42,73–75} Aufgrund der generell dünnen Datenlage zu den photochemischen Eigenschaften des Quinolinons wurden bis dato keine Experimente hierzu durchgeführt. Die hier präsentierte Arbeit behandelt die photochemische Cycloreversion der *anti*-hh Dimere des Cumarins und des *N*-Methyl-Quinolinons (NMQ). Die Charakteristik der Spaltreaktion wird sowohl für die Ein-Photonen- sowie auch für die Zwei-Photonen-Absorption induzierte Cycloreversion untersucht. Da für beide Prozesse substanzielle Unterschiede zwischen dem Dimer des Cumarins und dem des NMQs beobachtet werden können, werden die Experimente ebenfalls an einem hybriden Kreuzdimer bestehend aus Lacton und Lactam durchgeführt. Die Reaktion ist in Schema 7 gegeben.



Schema 7: Die Bestrahlung einer Lösung der Monomere im UV-A Bereich liefert die entsprechenden Homo- bzw. Kreuzdimere. Diese können entweder durch einen Ein-Photonen- bzw. durch einen Zwei-Photonen-Prozess gespalten werden.

SPA-induzierte Cycloreversion.

Da die SPA-induzierte Cycloreversion des Cumarins bereits literaturbekannt ist, liegt der Fokus dieser Arbeit auf dem Spaltungsverhalten des NMQ-Dimers sowie des NMQ/Cumarin-Kreuzdimers, die am Cumarin-Dimer durchgeführten Experimente dienen als Referenz.⁷⁶ Die Dimere werden als Lösungen in Acetonitril mit einer 265 nm UV-LED bestrahlt und der Verlauf der Reaktion UV/Vis-spektroskopisch verfolgt. Exemplarisch sei dies für das Kreuzdimer in Abbildung 5 (A) gezeigt.

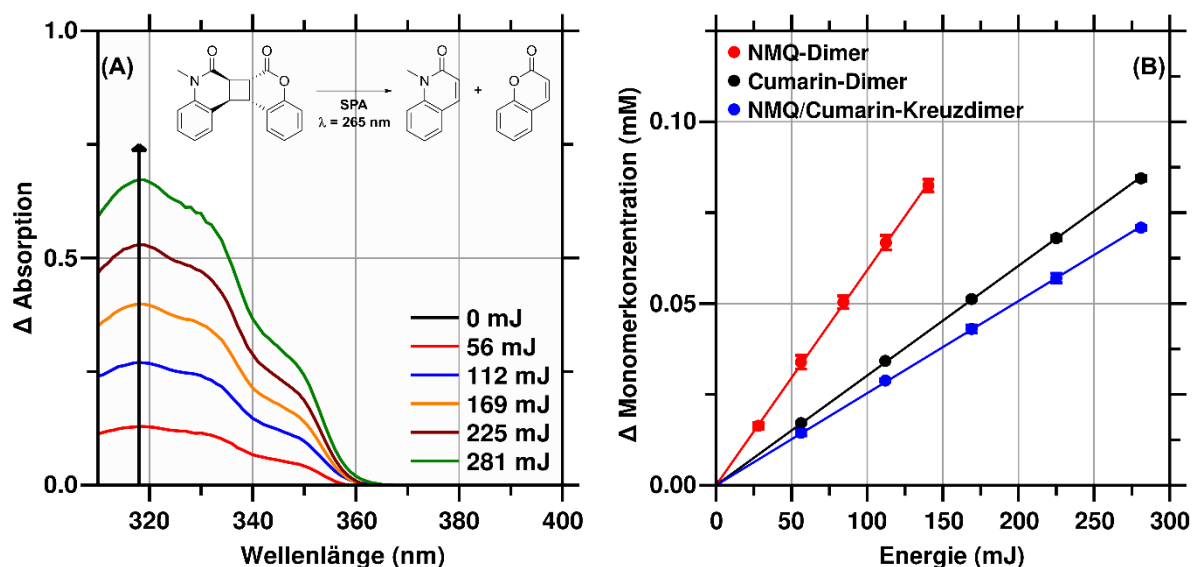


Abbildung 5: (A) Verlauf der Absorption im Laufe der photoinduzierten Cycloreversion des NMQ/Cumarin-Kreuzdimers. (B) Vergleich der via SPA erzielten Reaktionsumsätze der Dimerspaltungen der drei betrachteten Spezies.

Wie der Abbildung zu entnehmen ist, steigt die Absorption der Reaktionslösung im Verlauf der Cycloreversion stetig an. Dies ist auf die Ausbildung der monomeren Strukturen zurückzuführen. Anhand des LAMBERT-BEER'schen Gesetzes können die Absorptionen der Reaktionslösungen in entsprechende Konzentrationen der Monomere umgerechnet werden. Da die erzielten Gesamtumsätze gering ausfallen ($< 1\%$), kann eine Reaktion nullter Ordnung als kinetisches Modell auf die Messdaten angewandt werden. Die Spaltung des NMQ-Dimers verläuft unter den drei betrachteten Derivaten am schnellsten. Die Quantenausbeute der SPA-induzierten Cycloreversion beträgt $\Phi_{\text{SPA}} = 0.26$. Interessanterweise zeigt das Kreuzdimer die geringste Reaktionsrate der drei betrachteten Derivate (Abbildung 5 (B)). Die Quantenausbeute der Cycloreversion beträgt hier lediglich $\Phi_{\text{SPA}} = 0.11$. Da es sich um einen Hybrid aus Cumarin- und NMQ-Dimer handelt, wäre es zu erwarten, dass beide strukturellen Motive ihre photochemischen Eigenschaften gleichermaßen in die neue Struktur eintragen, dies ist jedoch nicht der Fall. Die SPA-induzierte Cycloreversion wird an dieser Stelle deutlich durch den Beitrag des Cumarins dominiert.

TPA-induzierte Cycloreversion

Zur TPA-induzierten Cycloreversion werden Lösungen des entsprechenden Dimers am Infinity-Lasersystem mit 532 nm bestrahlt. Alle drei Systeme unterlaufen dabei die TPA-induzierten Cycloreversion. Im Falle des Cumarin-Dimers decken sich die ermittelten Umsätze und Geschwindigkeiten mit den aus der Literatur bekannten Werten.⁶⁴ Da der

TPA-Prozess, wie bereits in der Theorie erläutert, eine quadratische Abhängigkeit zur Lichtintensität aufzeigt, wurden Experimente durchgeführt, in denen dieser Parameter moduliert wurde. Die energieabhängigen Reaktionsumsätze der Cycloreversion sind exemplarisch für das Kreuzdimer in Abbildung 6 (A) dargestellt.

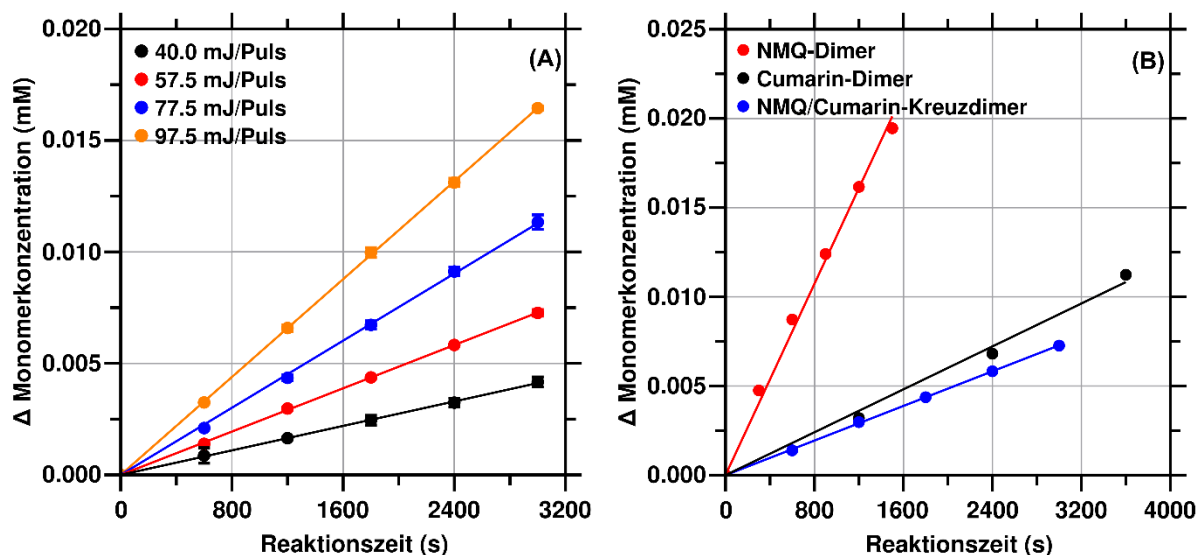


Abbildung 6: (A) Energieabhängige Reaktionsumsätze der TPA-induzierten Cycloreversion am NMQ/Cumarin-Kreuzdimer. (B) Vergleich der Reaktionsgeschwindigkeiten der TPA-induzierten Cycloreversion der drei untersuchten Dimere bei einer Pulsenergie von 57.5 mJ/Puls.

Die TPA-induzierte Cycloreversion verläuft weniger effizient als es bei der SPA-induzierten Reaktion der Fall ist. Für vergleichbare Umsätze werden im ersteren Fall Energien in der Größenordnung von Kilojoule, im letzteren von Millijoule benötigt. Dieser Unterschied von etwa sechs Größenordnungen ist auf die intrinsisch niedrigere Absorptionswahrscheinlichkeit des Zwei-Photonen-Prozesses zurückzuführen. Aus Abbildung 6 (B) geht hervor, dass das NMQ-Dimer die höchste Effizienz bei der TPA-induzierten Cycloreversion aufweist. Der TPA-Querschnitt beträgt $\sigma_{\text{TPA}} = 0.74 \text{ GM}$. Analog zu den Experimenten der SPA-induzierten Reaktion zeigt auch hier das Kreuzdimer mit einem Querschnitt von $\sigma_{\text{TPA}} = 0.35 \text{ GM}$ die ineffizienteste Spaltung auf. Die Unterschiede zwischen den drei betrachteten Spezies bezüglich der Effizienz des TPA-Prozesses lassen sich auf deren Molekülsymmetrie zurückführen, wobei eine höhere Symmetrie eine effizientere Zwei-Photonen-Absorption mit sich bringt.^{77,78}

Zusammenfassung

Im Rahmen der präsentierten Studie werden die *anti*-hh Dimere des Cumarins und des NMQs sowie ein Kreuzdimer aus beiden Strukturen hinsichtlich der Effizienz der SPA- und TPA-induzierten photochemischen Cyclobutanspaltung untersucht. Das NMQ-Dimer zeigt dabei sowohl in den Experimenten zur SPA als auch in denen zur TPA die beste

Performance, wobei die Quantenausbeute der SPA Φ_{SPA} sowie der TPA-Querschnitt σ_{TPA} in beiden Fällen etwa doppelt so groß ist wie die entsprechenden Werte beim Cumarin- und Kreuzdimer. Die hohe Effizienz der Photoreaktionen macht das NMQ zu einem möglichen Kandidaten in einer Vielzahl von Anwendungen. Für das Kreuzdimer wurde erwartet, dass die Effizienz der photochemischen Prozesse durch beide Struktureinheiten, Lactam und Lacton, gleichermaßen beeinflusst wird. Tatsächlich zeigt dieser Hybrid durch die fehlende Symmetrie die ineffizienteste SPA- und TPA-induzierte Reversion.

7.2 Oxidative Cyclobutanspaltung durch photochemisch generierten Singulett-Sauerstoff

Der reversible Charakter der photochemischen [2+2]-Cycloaddition- und reversion ist die Grundlage einer großen Anzahl potentieller Anwendungen, von denen viele auf dem strukturellen Grundgerüst des Cumarins basieren.^{79–83} Die innerhalb dieses Systems ablaufenden photochemischen Prozesse werden allerdings als ineffizient beschrieben und zeichnen sich teilweise durch geringe Quantenausbeuten sowohl bei der Dimerisierung als auch bei der Spaltung aus.⁸⁴ Des Weiteren wird eine unvollständige Reversibilität beider Prozesse in der Literatur beschrieben.^{85,86} Die hier präsentierte Arbeit behandelt die photochemisch induzierte Dimerisierung des NMQs, durchgeführt in einem Durchflussreaktor unter Bestrahlung durch ein LED-Array ($\lambda = 345 \text{ nm}$) und beschreibt den Einfluss von gelöstem Sauerstoff auf die Reversibilität des Photosystems.

NMQ-Dimerisierung durchgeführt im Flow-Reaktor

Da die Verfolgung eines chemischen Prozesses einzig anhand der Absorptionsspektren einer Reaktionslösung keinen Aufschluss über die Produktverteilung oder potenziell ablaufende Nebenreaktionen zulässt, wird die photochemische Dimerisierung des NMQs in dieser Arbeit an einem zweidimensionalen System, bestehend aus Flow-Reaktor und HPLC, durchgeführt. Dabei können chromatographische Analysen der Reaktionslösung automatisiert nach einem gewünschten Zeitintervall durchgeführt und ausgewertet werden. Die Quantenausbeute der untersuchten Cycloaddition beträgt $\Phi_{\text{Dim}} = 0.13$, was in etwa dem hundertfachen des Wertes für die Dimerisierung des Cumarins entspricht.⁸⁴

Durch die chromatographische Reaktionsverfolgung, welche exemplarisch für eine Reaktionsführung in reinem Acetonitril in Abbildung 7 dargestellt ist, lassen sich unerwartete Erkenntnisse über den Ablauf der Reaktion gewinnen.

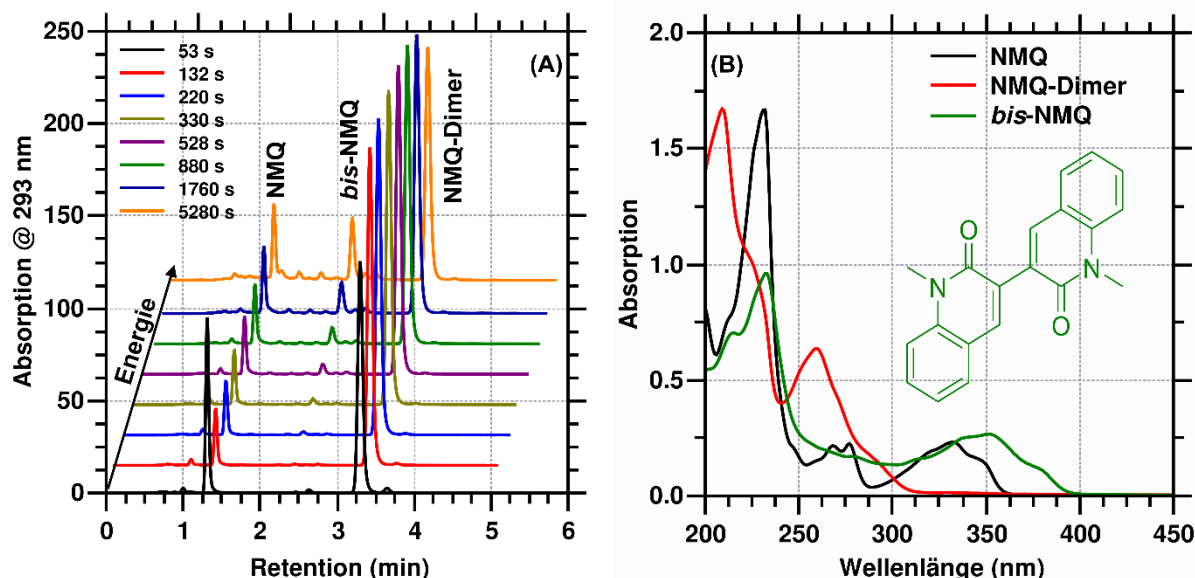
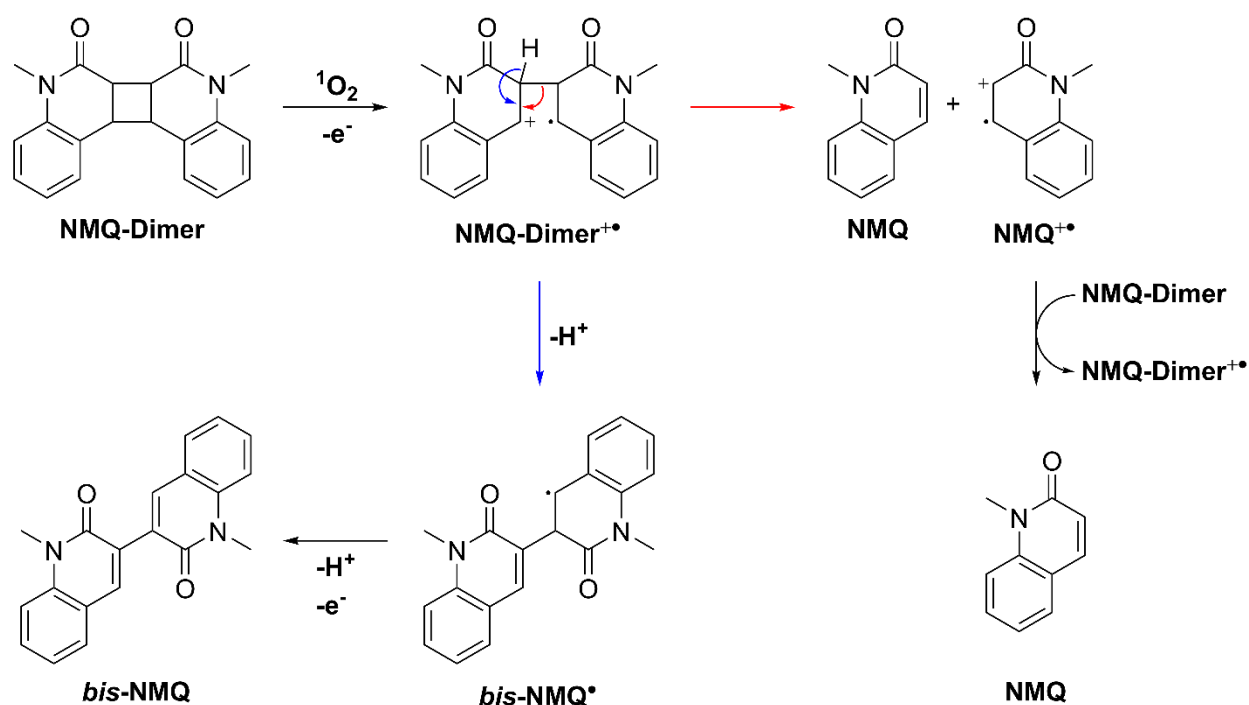


Abbildung 7: (A) Chromatographische Verfolgung der photochemisch induzierten NMQ-Dimerisierung. (B) Absorptionsspektren der drei an der Reaktion beteiligten NMQ-Spezies.

Da die Absorption des gebildeten *anti*-hh NMQ-Dimers bei der für die Dimerisierung verwendeten Wellenlänge 345 nm vernachlässigbar ist, wurde eine saubere Reaktion des NMQs zum Photoprodukt erwartet. Tatsächlich kann die Einstellung eines pseudo-Gleichgewichtes zwischen Monomer und Dimer beobachtet werden, dessen Lage sich im weiteren Reaktionsverlauf in Richtung des Edukts verschiebt und durch die stetige Anreicherung einer unbekannten Verbindung begleitet wird. Abbildung 7 (B) zeigt das Absorptionsspektrum der isolierten, bisher unbekannten Verbindung *bis*-NMQ. Wie der Abbildung zu entnehmen ist, handelt es sich hierbei um zwei C-C-verknüpfte, ungesättigte NMQ-Einheiten. Aufgrund einer Torsion von etwa 20° zwischen den beiden monomeren Strukturen ist die Konjugation des π -Systems unterbrochen, wodurch der nur schwach ausgeprägte bathochrome shift der Absorption verglichen mit monomeren NMQ erklärt werden kann. Da die Bildung dieser Dead-end-Verbindung die Reversibilität des photochemischen Systems signifikant beeinträchtigt, liegt der Fokus der weiteren Arbeit auf dessen Bildung und der Aufklärung des zugrundeliegenden Mechanismus.

Einflüsse der Reaktionsbedingungen auf die Bildung des bis-NMQs

Um die Einflüsse auf die Bildung des Nebenproduktes *bis*-NMQ zu untersuchen, wurde eine Variation der Reaktionsbedingungen im Flow-Reaktor durchgeführt. Dabei konnte Sauerstoff, welcher durch die permeable FEP-Hülle des Schlauchreaktors diffundiert, als entscheidender Parameter ausgemacht werden. Die Reaktion resultiert unter inerten Bedingungen vollständig in der Bildung des NMQ-Dimers, unter aeroben Bedingungen stellt sich das oben beschriebene pseudo-Gleichgewicht begleitet von der Bildung des *bis*-NMQ als Dead-end ein. Weiterführende Experimente zeigen, dass NMQ und in noch stärkerem Maße *bis*-NMQ effiziente Sensitizer zur Bildung des hoch reaktiven Oxidationsmittels Singulett-Sauerstoff $^1\text{O}_2$ sind. Die Bestimmung der Redoxpotentiale der drei beteiligten Spezies zeigt, dass das NMQ-Dimer durch diese Spezies oxidierbar ist. Der in Schema 8 dargestellte und in ähnlicher Weise bereits bekannte Mechanismus kann, durch weiterführende Kontrollexperimente gestützt, postuliert werden.⁸⁷



Schema 8: Reaktionsmechanismus zur oxidativen Spaltung des NMQ-Dimers.

Im ersten Schritt erfolgt die Oxidation des NMQ-Dimers durch den zuvor erzeugten Singulett-Sauerstoff. Von der Zwischenstufe des distonischen Radikalkations NMQ-Dimer $^{+\bullet}$ ausgehend eröffnen sich dem System zwei potenzielle Reaktionspfade. Der dominierende Reaktionspfad ist dabei mit einem roten Pfeil gekennzeichnet. Dabei öffnet sich die verbleibende C-C-Bindung zwischen den beiden monomeren Einheiten unter Bildung des NMQs sowie dessen Radikalkations NMQ $^{+\bullet}$. Letzteres fungiert ebenfalls als Oxidationsmittel des NMQ-Dimers und wird dabei zu einer weiteren Einheit NMQ

reduziert, welches wiederum die photochemische Dimerisierung eingeht und somit das NMQ-Dimer nachbildet. Ein Reaktionssystem, in welchem diese oxidative Cyclobutanspaltung und die photochemische Dimerisierung des NMQ die einzigen möglichen Reaktionspfade darstellen, läuft entsprechend in ein Gleichgewicht aus Hin- und Rückreaktion. Die beobachtete Verschiebung dieses Gleichgewichtes in Richtung des Monomers lässt sich anhand des blau gekennzeichneten Reaktionsweges erläutern. Nach zweifacher Abstraktion von H^+ und einem weiteren Oxidationsschritt verläuft dieser Pfad in die Bildung des *bis*-NMQs. Da diese Spezies als effizienter Sensibilisator des Singulett-Sauerstoffes fungiert, sowie bei der zur photochemischen Reaktion verwendeten Wellenlänge den höchsten Absorptionskoeffizienten der beteiligten Reaktanden aufzeigt, wird die Spaltung des NMQ-Dimers beschleunigt wohingegen die Dimerisierung des NMQ verzögert wird. Entsprechend wird das Gleichgewicht in Richtung der Edukte verschoben.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie wird die photochemische [2+2]-Cycloaddition des NMQ im Durchflussreaktor untersucht. Die Quantenausbeute der Dimerisierung beträgt $\Phi_{\text{Dim}} = 0.13$ und entspricht damit etwa dem Hundertfachen des für die Cumarin-Dimerisierung ermittelten Wertes. Die chromatographische Verfolgung des Reaktionsumsatzes ermöglicht die Identifikation des Nebenproduktes *bis*-NMQ. Der Einfluss von Singulett-Sauerstoff, welcher vorher durch diese Spezies sowie durch das monomere NMQ erzeugt wird, wird anhand verschiedener Kontrollexperimente nachgewiesen. Ein Mechanismus, der das Ausmaß des Sauerstoffeinflusses auf die photochemische Reaktionsführung verdeutlicht, kann postuliert werden. Im Rahmen dieses Mechanismus reichen bereits geringe Mengen Oxidationsmittel zur Initiierung der Reaktion aus, welche sich nachfolgend durch die Bildung weiterer Sensibilisatoren beschleunigt.

7.3 Einfluss des Substitutionsmusters auf die photochemische Cycloreversion und oxidative Cyclobutanspaltung

Die konjugierten elektronischen Systeme des Cumarin-Monomers und des entsprechenden Dimers unterscheiden sich in ihrer Größe, woraus eine Trennung der Absorptionsbanden dieser beiden Verbindungen im UV-A und UV-C-Bereich resultiert. Diese Eigenschaft ermöglicht eine wellenlängenselektive Reaktionskontrolle hin zu einer der beiden möglichen Spezies und wird in einer Vielzahl möglicher Applikationen bereits angewandt. Hieraus ergibt sich die Fragestellung, welche Eigenschaften ein Material bzw. ein System aufzeigen muss, um eine möglichst hohe Effizienz der photochemischen Prozesse sowie eine Stabilität gegen externe Einflüsse aufzuweisen. Dieser Teil der Arbeit kombiniert die gewonnenen Erkenntnisse der zuvor beschriebenen Projekte. Zwölf Dimere, welche sich in ihrer Substitution und Konfiguration unterscheiden, werden hinsichtlich Effizienz und Geschwindigkeit der photochemisch induzierten Cycloreversion sowie ihrer Stabilität gegenüber oxidativer Spaltung durch Singulett-Sauerstoff untersucht. Die untersuchten Verbindungen sind in Abbildung 8 (A) gezeigt.

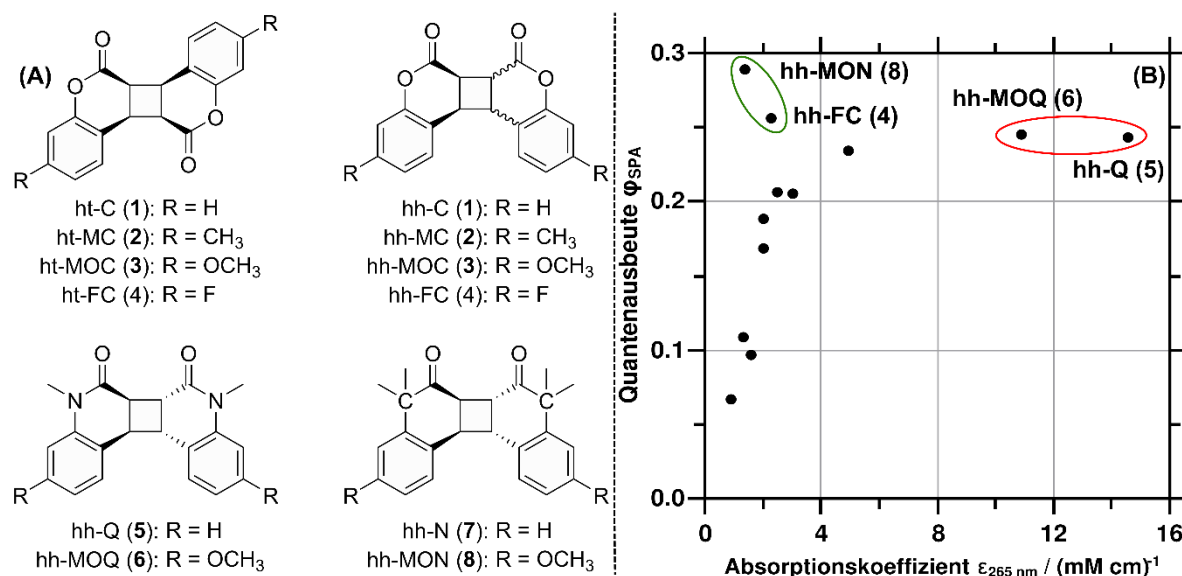


Abbildung 8: (A) Strukturen der im Rahmen dieser Studie untersuchten Verbindungen. (B) Zusammenhang zwischen Quantenausbeute der photochemisch induzierten Cycloreversion und den Absorptionskoeffizienten der Dimere bei 265 nm.

SPA-induzierte Spaltung der Dimere

Die zwölf untersuchten Dimere werden hinsichtlich ihrer photochemisch induzierten Cycloreversion untersucht. Dabei werden Lösungen dieser, analog zu den Experimenten aus Kapitel 7.1, mit einer UV-LED ($\lambda = 265\text{ nm}$) bestrahlt und der Reaktionsumsatz mittels UV/Vis-Spektroskopie verfolgt. Aus den dabei generierten Umsätzen können die

Geschwindigkeitskonstanten nullter Ordnung der Cycloreversion bestimmt werden. Hierbei zeigen die hh-konfigurierten Dimere insgesamt eine höhere Reaktionsgeschwindigkeit als die ht-Derivate. Die Funktionalisierung mit elektronenschiebenden Gruppen, wie in den Lactamen gegeben, führt zu einer Steigerung der Reaktionsgeschwindigkeit. Zur Abschätzung der Effizienz der photochemischen Reaktion lassen sich die Quantenausbeuten Φ_{SPA} der Cycloreversion mit Hilfe der vorher aktinometrisch ermittelten Photonenzahl bestimmen. Eine Auftragung der Quantenausbeuten gegen die Absorptionskoeffizienten der Dimere bei 265 nm ist in Abbildung 8 (B) gegeben. Hierbei zeigen unerwarteterweise die Dimere hh-MON (8) und hh-FC (4) die höchste Effizienz der Cycloreversion auf, was auf eine erhöhte Ringspannung des Cyclobutanringes zurückgeführt werden kann.

UV-A-induzierte Cyclobutanspaltung

Die Dimere zeigen nur eine geringe Absorption im UV-A-Bereich ($\lambda > 300$ nm) auf, sodass die Annahme getroffen werden kann, dass diese inert gegenüber Belichtung im entsprechenden Spektralbereich sind. Experimente zur Dimer-Stabilität gegenüber Bestrahlung im UV-A-Bereich, durchgeführt unter aeroben Bedingungen, zeigen allerdings ein dem widersprechendes Verhalten. So wird die Erzeugung von Monomer sowie die Bildung von nicht weiter untersuchten Nebenprodukten bei einigen Substraten beobachtet. Die Reaktionsumsätze sind in Abbildung 9 (A) dargestellt.

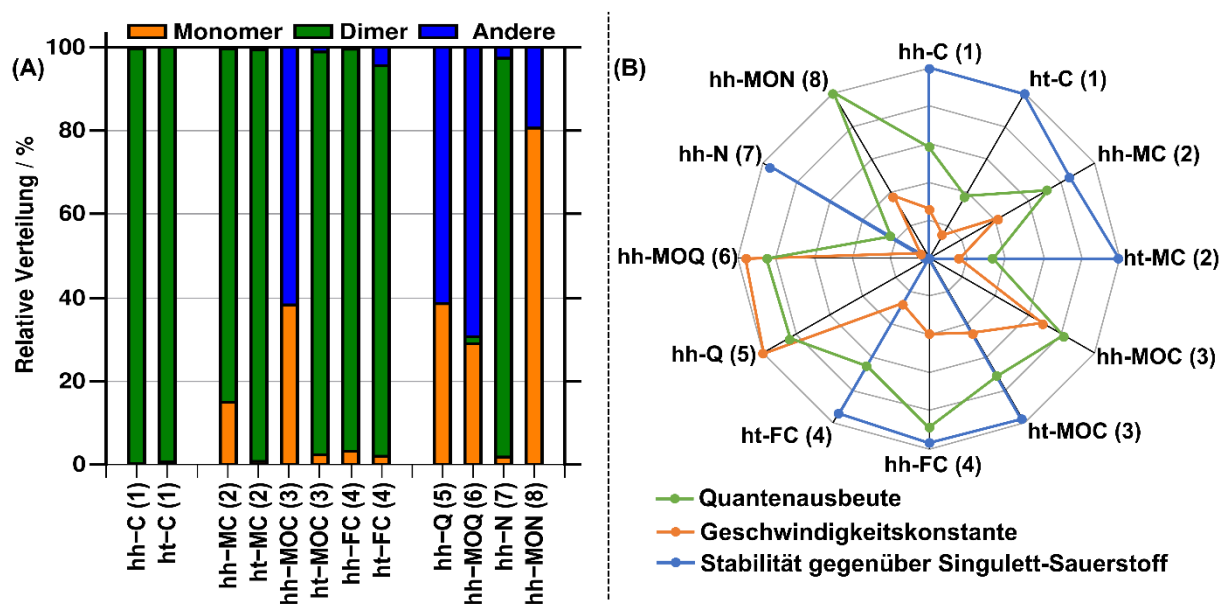


Abbildung 9: (A) Durch Bestrahlung im UV-A erzielte Umsätze der Dimere zu Monomer und Nebenprodukten. (B) Normalisierte Quantenausbeuten und Geschwindigkeitskonstanten bei Bestrahlung mit 265 nm sowie Stabilitäten gegenüber oxidativer Spaltung der Dimere.

Die Bestimmung der Oxidationspotentiale der Dimere zeigt, dass nur solche, deren Potential unterhalb von 1.75 V gegen Ag/AgCl liegt, eine Reaktion im UV-A aufzeigen. Weiterhin sind die Derivate mit ht-Konfiguration inert gegenüber der Bestrahlung mit Licht oberhalb von $\lambda = 300$ nm. Elektronenschiebende Gruppen, wie beispielsweise die Methoxygruppe in hh-MOC (**3**) führen zu einer Absenkung des Oxidationspotential, wodurch entsprechende Dimere anfällig gegenüber Oxidation durch vorher generierten Singulett-Sauerstoff sind. Der zugrundeliegende Mechanismus ist analog zu dem in Kapitel 7.2 beschriebenen und verläuft über ein distonisches Radikalkation. Im Falle der hh-konfigurierten Dimere kann dieses über die beiden aromatischen Ringe stabilisiert werden. Dies ist in den Dimeren der ht-Konfiguration nicht gegeben, wodurch eine Rekombination der vorher gespaltenen C-C-Bindung schneller verläuft als die Dissoziation der zweiten Knüpfung.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Studie werden zwölf Dimere unterschiedlicher Funktionalisierung und Konfiguration bezüglich ihrer Reaktionsgeschwindigkeit und Quantenausbeute der SPA-induzierten Cycloreversion sowie der Stabilität gegenüber oxidativer Spaltung durch Singulett-Sauerstoff untersucht. Die Normierung der geprüften Parameter, wie in Abbildung 9 gegeben, ermöglicht eine Abschätzung hinsichtlich der photochemischen Performance und der anwendungsorientierten Nutzung der einzelnen Dimere. So kann gezeigt werden, dass Dimere in ht-Konfiguration zwar inert gegenüber einer Oxidation durch Singulett-Sauerstoff sind, dies allerdings mit einer verringerten Reaktionsgeschwindigkeit und Quantenausbeute der photochemisch induzierten Cycloreversion einhergeht. Das Implementieren der Dimere in ein System über kovalente Ether, als Modell dient hier die Methoxy-substitution, führt zu einer erhöhten Anfälligkeit gegenüber der Oxidation, wodurch sich davon abgeleitete Verbindungen für mögliche Anwendungen disqualifizieren. Als Kompromiss zwischen photochemischer Performance und Stabilität wurde das methyl-substituierte Derivat des Cumarins identifiziert. Dieses Modellsystem sei im Hinblick auf potentielle Applikationen hervorgehoben.

8 Resümee

Die im Rahmen dieser Dissertation gewonnenen Erkenntnisse tragen maßgeblich zum Verständnis des Reaktionsverhaltens der Cumarinderivate unter Wechselwirkung mit Licht bei. Hierdurch ergibt sich in Zukunft die Möglichkeit, photoaktive Strukturen zielgerichtet gemäß den an ein Material(-system) gerichteten Anforderungen zu entwickeln. Dabei ist es nun möglich, eine Vorhersage über die photochemische Performance und Stabilität der aktiven Zentren zu treffen und die darauf aufbauende Forschung demnach effizienter zu gestalten. Auf die in der Zielsetzung definierten Fragestellungen sei an dieser Stelle abschließend eingegangen.

Welchen Einfluss haben die gewählten Reaktionsbedingungen auf die Bildung von unerwünschten Nebenprodukten?

Im Rahmen dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass die Wahl der Reaktionsbedingungen einen enormen Einfluss auf die photochemische Cycloaddition- und -reversion hat. Hierbei wird zunächst die Ausbildung eines Gleichgewichtes zwischen Monomer und Dimer am Beispiel des NMQs bei der Bestrahlung mit 345 nm beobachtet. Dieses Verhalten widerspricht jedoch der gültigen Theorie, wonach die Cycloreversion in vom Cumarin abgeleiteten Systemen nur mit energiereicher UV-B/C-Strahlung erfolgen kann. Mit steigender Reaktionszeit verlagert sich dieses Gleichgewicht zunehmend in Richtung des Monomers, wobei dieses Verhalten von der Bildung des bisher nicht bekannten Nebenproduktes *bis*-NMQ begleitet wird. Bei dieser Verbindung handelt es sich um zwei via C-C-Bindung aneinander geknüpfte Monomere, dessen spektrale Eigenschaften sich entsprechend nur geringfügig von denen des NMQs unterscheiden. Durch die erfolgreiche Strukturaufklärung dieses Nebenproduktes konnte ein Mechanismus postuliert werden, welcher das gezeigte Reaktionsverhalten erklärt. Demnach ist die Konzentration von im Reaktionsmedium gelösten Sauerstoff der entscheidende Faktor in der Bildung des Nebenproduktes, ebenso wie bei der Einstellung des Gleichgewichtes zwischen Monomer und Dimer. Durch Energieübertrag sind Monomer, Dimer sowie das Nebenprodukt in der Lage, die hoch reaktive Spezies Singulett-Sauerstoff zu generieren, welche wiederum als Oxidationsmittel des Dimers dient. Die daraus resultierende oxidative Cyclobutanspaltung agiert als Konkurrenzreaktion zur photochemischen Cycloaddition und erklärt somit die Ausbildung des Gleichgewichtes zwischen den beteiligten Spezies. Die Reaktionsführung unter inerten Bedingungen führt zum vollständigen Ausbleiben dieser Nebenreaktion und stellt

somit einen Ansatz dar, die Reaktion insgesamt in besserer Selektivität ablaufen zu lassen. Sollte das Anwendungsgebiet eine Arbeit in sauerstoffarmer Umgebung nicht zulassen, wie es in den Experimenten im Durchfluss-Reaktor beispielsweise der Fall war, sind durch die Zugabe von Singulett-Sauerstoff desaktivierenden Substanzen Möglichkeiten aufgezeigt, das Auftreten der Nebenreaktion zu inhibieren.

Welche Faktoren beeinflussen die via Ein-Photonen- und Zwei-Photonen-Absorption initiierte Cycloreversion?

Einflüsse des Substitutionsmusters auf die SPA- und TPA-induzierte Cycloreversion wurden anhand der Homo-Dimere des Cumarins und des NMQs, sowie eines Hybrid-Dimers als Kombination der beiden Struktureinheiten untersucht. Die entsprechenden Verbindungen zeigen *anti*-hh Konfiguration auf, sodass sterische Einflüsse auf die Reaktion ausgeschlossen werden und die Vergleichbarkeit gewährleistet ist. Experimente bezüglich der SPA-induzierten Cycloreversion bei 265 nm zeigen, dass die Substitution des eher elektronenziehenden Lactons im Cumarin-Dimer durch das elektronenschiebende Lactam im NMQ-Dimer die Reaktionsgeschwindigkeit sowie die Quantenausbeute der Reaktion erhöht. Dieser Befund lässt sich auf eine bessere Stabilisierung des intermediären Biradikals durch die erhöhte Elektronendichte am aktiven Zentrum zurückführen. Wider Erwarten verläuft die Cycloreversion am Hybrid-Dimer langsamer und ineffizienter als die der Vergleichssysteme. Die dabei ermittelten Reaktionsgeschwindigkeiten korrelieren an dieser Stelle nicht mit dem SPA-Querschnitt, dem Absorptionskoeffizienten der Dimere bei 265 nm, welcher im Falle des Hybrid-Dimers zwischen denen der Homo-Dimere liegt. Hieraus wird geschlossen, dass die SPA-induzierte Cycloreversion in gemischten Dimeren durch den Beitrag der reaktionslimitierenden Gruppe dominiert wird. Ein ähnliches Reaktionsverhalten wird bei der TPA-induzierten Cycloreversion beobachtet. Das NMQ-Dimer zeigt auch hier eine wesentlich höhere Reaktionsgeschwindigkeit als das Cumarin- bzw. das Hybrid-Dimer. Als Nachweis des TPA-induzierten Prozesses sind energieabhängige Messungen präsentiert, deren Auswertung einen nahezu quadratischen Zusammenhang zwischen Umsatz und Laserleistung ergibt. Im Gegensatz zu den Experimenten zur SPA-induzierten Cycloreversion korrelieren an dieser Stelle die Absorptions-Querschnitte mit den Reaktionsgeschwindigkeiten. Der TPA-Querschnitt als Äquivalent zum SPA-Absorptionskoeffizienten des Hybrid-Dimers fällt geringer aus als die der Homo-Dimere. Dieses Verhalten ist auf die fehlende Symmetrie der Verbindung zurückzuführen. Systeme, deren räumliche Struktur sich aus polarisierbaren Elektronen-Donor/-Akzeptor-

Zentren zusammensetzt, zeigen eine wesentlich höhere Wahrscheinlichkeit der Zwei-Photonen-Absorption als solche, deren Symmetrie diese Beschreibung nicht zulässt.

Inwiefern werden photochemische Eigenschaften und Reaktionsverhalten durch Substitution und Konfiguration beeinflusst?

Die Grundlage zur Beantwortung dieser Fragestellung bildeten acht Dimere des Cumarins, welche in Konfiguration und Substitution variiert wurden, sowie jeweils zwei Dimere des NMQs und des Naphtalenons, welche sich hinsichtlich ihrer Funktionalisierung unterschieden. Dabei wurden die eingebrachten Substituenten nach ihrer Eignung als Modellsystem für potentielle Anwendungen ausgewählt.

Die Experimente zur SPA-induzierten Cycloreversion bei 265 nm ergeben Rückschlüsse auf die Geschwindigkeit sowie die Effizienz der ablaufenden Reaktion. Es wird gezeigt, dass die Reaktionsgeschwindigkeit der Cycloreversion maßgeblich durch die im System enthaltene Elektronendichte beeinflusst wird. So führt das Einbringen elektronenschiebender Gruppen allgemein zu einer erhöhten Reaktionsgeschwindigkeit. Strukturen, deren Cyclobutanring eine hh-Konfiguration aufzeigt, unterlaufen die Cycloreversion in allen untersuchten Fällen schneller als die entsprechenden ht-Dimere. Diese Beobachtung ist auf die unterschiedlich stark ausgeprägte Stabilisierung des intermediären Biradikals zurückzuführen. Eine tiefere Analyse der experimentellen Daten demonstriert die Korrelation zwischen Quantenausbeute und Absorptionskoeffizient des Dimers bei der zur Reaktion verwendeten Wellenlänge. Hierbei sind zwei Dimere identifiziert, deren Cycloreversion wesentlich effizienter verläuft, als es der geringe Absorptionskoeffizient erwarten ließe. Eine Simulation der dreidimensionalen Struktur dieser Verbindungen zeigt, dass die Cyclobutanringe dieser beiden Verbindungen unter einer starken Ringspannung stehen, wodurch das Abweichen aus der oben beschriebenen Korrelation erklärt werden kann.

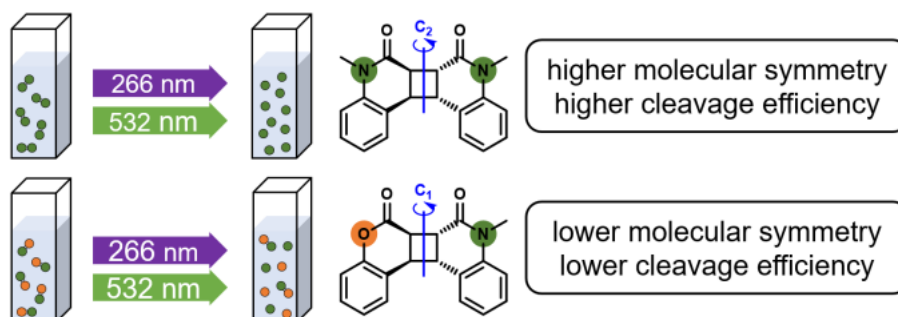
Die Bestrahlung der Dimere im UV-A-Bereich unter aeroben Bedingungen sowie die Bestimmung der Oxidationspotentiale der Dimere liefern Erkenntnisse zur Stabilität gegenüber der Oxidation durch Singulett-Sauerstoff. Analog zu den Experimenten bezüglich der photochemischen Cycloreversion wird ein Substituenteneinfluss auf den Ablauf der oxidativen Dimerspaltung demonstriert. Die erhaltenen Daten zeigen, dass das Einbringen elektronenschiebender Gruppen die Dimere anfällig gegenüber dieser ungewünschten Nebenreaktion macht. So lässt sich teilweise ein vollständiger Umsatz der entsprechenden Dimere zum Monomer beziehungsweise zu anderen

Nebenprodukten feststellen. Die elektrochemische Charakterisierung der Dimere liefert die Erklärung für dieses Verhalten. So führt die Substitution des Dimer-Gerüsts mit elektronenschiebenden Gruppen zu einer deutlichen Absenkung des Oxidationspotentials der Verbindung, wodurch diese anfällig gegenüber einer Oxidation durch Singulett-Sauerstoff werden. Weiterhin zeigen die untersuchten ht-Derivate, trotz ähnlicher Oxidationspotentiale verglichen mit den hh-Dimeren, ein nahezu inertes Verhalten gegenüber der oxidativen Dimerspaltung. Die Betrachtung des Reaktionsmechanismus zeigt, dass der hierbei entscheidende Schritt die Stabilisierung der intermediären Radikalkations ist. Im Falle der hh-Dimere ist diese Spezies deutlich besser stabilisiert, als es bei den ht-Derivaten der Fall ist, wodurch sich auch dieses Reaktionsverhalten erklären lässt.

Anhand der vorgestellten Resultate kann eine Abschätzung über die Eignung der untersuchten Derivate im Hinblick auf potentielle Anwendungen getroffen werden. Entsprechend den teilweise spezifischen Anforderungen dieser an das photochemische System wurden Derivate identifiziert, die sich als schnell, effizient oder langzeitstabil klassifizieren lassen. Das methyl-substituierte Cumarinderivat in hh-Konfiguration zeigt den besten Kompromiss zwischen diesen drei Eigenschaften auf und kann somit als geeignetes Modellsystem für den Einsatz in der anwendungsorientierten Forschung angesehen werden.

9 Publikationen und Manuskripte

9.1 Cyclobutane-cleavage of *anti*-head-to-head coumarin and quinolinone homo- and cross-dimers via single- and two-photon-absorption photochemistry



N. Bieniek, S. Inacker, H.-C. Kim, N. Hampp

Journal of Photochemistry & Photobiology A: Chemistry, **414** (2021) 113286.

DOI: 10.1016/j.jphotochem.2021.113286

Kurzzusammenfassung und Darstellung der Eigenleistung

Diese Publikation beschreibt als vergleichende Studie die sowohl via SPA- als auch TPA-induzierte Cycloreversion. Als Grundlage der Untersuchungen dienen die Dimere des Cumarins und des NMQs, sowie ein beide Strukturmerkmale enthaltendes Hybrid-Dimer. Das NMQ-Dimer unterläuft sowohl die SPA- als auch die TPA-induzierte Reaktion wesentlich effizienter als das entsprechende Cumarin-Dimer. Das Hybrid-Dimer zeigt bei beiden Prozessen eine geringere Effizienz als die entsprechenden Homo-Dimere. Dieses Verhalten lässt sich durch den geringeren Grad der Molekülsymmetrie erklären.

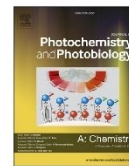
Alle Experimente und Analysen wurden von mir persönlich durchgeführt. Sebastian Inacker synthetisierte und isolierte das Hybrid-Dimer. Die Interpretation der Ergebnisse wurde von mir durchgeführt und von Sebastian Inacker und Hee-Cheol Kim unterstützt. Prof. Dr. Hampp betreute und leitete die Studie. *

* Das Abbilden des folgenden Manuskripts benötigt gemäß den Richtlinien des Verlages Elsevier keine Lizenz.



Contents lists available at ScienceDirect

Journal of Photochemistry & Photobiology, A: Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/jphotochem

Cyclobutane-cleavage of *anti*-head-to-head coumarin and quinolinone homo- and cross-dimers via single- and two-photon-absorption photochemistry

Nikolai Bieniek, Sebastian Inacker, Hee-Cheol Kim, Norbert Hampp *

Department of Chemistry, University of Marburg, Hans-Meerwein-Straße 4, D-35032, Marburg, Germany

ARTICLE INFO

Keywords:
Coumarin
Quinolinone
Homo-dimer
Cross-dimer
Cycloreversion
Twophoton-absorption

ABSTRACT

The light-driven cleavage of cyclobutane containing systems via [2 + 2] cycloreversion, such as di-coumarin, is an important yet poorly investigated photochemical reaction. Its applications can be found in smart crosslinking polymers or light-activated drug release. We report the increased cleavage efficiencies of the coumarins lactam analog quinolinone for single-photon as well as two-photon-absorption experiments. To investigate the structure-function relationship of the molecular substitution pattern and its influence on the photoactivity, a coumarin-quinolinone cross-dimer was synthesized and investigated towards its cleavage efficiencies in single-photon as well as two-photon photocleavage. The cross-dimer shows a lower cleavage efficiency than both homo-dimers. The presented results are of interest, e.g., for applications utilizing highly efficient cleavage reactions in symmetric or asymmetric molecular frameworks.

1. Introduction

The photochemical and photophysical properties of coumarin and its derivatives have been intensively studied within the last decade since the first report of a light-driven [2 + 2] cycloaddition by Ciamician and Silber [1]. Irradiation of coumarin with low energy UV-light ($\lambda > 300$ nm) leads to the formation of cyclobutane-type dimers with altered chemical and physical properties compared to the monomers. Up to four different isomers of the dimeric species can be obtained [2]. The distribution between those is influenced by several factors, as solvent polarity, triplet sensitization, or concentration of the monomeric species [3]. The obtained dimers revert to their monomeric form upon irradiation with light of appropriate wavelength ($\lambda < 300$ nm) [4]. The broad field of applications utilizing this reversible photochemical behavior includes crosslinking in photoactive polymers [5], photo-alignment of liquid crystals [6], controlled release of small molecules from host complexes [7], and drug-release from polymer-bound structures [8]. Further developments within this field require a deeper understanding of parameters influencing the underlying chemical and physical mechanisms. Previous research on coumarin dimers investigated the stereochemical influences [9], influences of the substitution pattern [10,11], and the effects of single- and two-photon absorption on the cyclobutane

cleavage efficiencies [12].

The coumarins lactam analog, 1-methylquinolin-2(1H)-one (NMQ), and its derivatives find several applications in biomedical chemistry [13–15]. Despite these, the list of publications dealing with its photochemical properties is short, mainly focusing on the dimerization kinetics [16,17]. Quinolinones show a more efficient intersystem crossing (ISC) than the coumarins, leading to higher rate constants and quantum yields for the [2 + 2]-cycloaddition. Previous work on the cyclobutane cleavage of the quinolinones *syn*-head-to-tail dimer demonstrates the influence of lactone- to lactam-substitution. The corresponding NMQ dimers undergo different mechanistic pathways leading to the parent monomeric forms compared to the coumarin dimers [18].

This work reports on the cyclobutane cleavage reactions of coumarin and quinolinone *anti*-head-to-head dimers (Fig. 1) and compares the single-photon (SPA) and two-photon-absorption (TPA) characteristics of both. As the homo-dimers show great differences regarding their cyclobutane cleavage efficiency, we decided to study the cleavage experiments of a hybrid cross-dimer, containing both structural motifs. We found significant deviations from the expected kinetics during single-photon experiments as well as during two-photon experiments. In both cases the photochemical and photophysical performance of the cross-dimer is mainly influenced by the coumarin-motif of the molecular

* Corresponding author.

E-mail address: hampp@uni-marburg.de (N. Hampp).<https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2021.113286>

Received 26 January 2021; Received in revised form 30 March 2021; Accepted 31 March 2021

Available online 2 April 2021

1010-6030/© 2021 Elsevier B.V. All rights reserved.



Fig. 1. Irradiation of NMQ and/or coumarin with 345 nm leads to the formation of either the corresponding homo-dimers or the hybrid cross-dimer. Cyclobutane cleavage was carried out via single photon absorption (SPA) and two photon absorption (TPA).

framework, canceling out the improved properties brought into the system by the lactam group.

2. Experimentals

2.1. Materials

Coumarin (Acros Organics, 99 %), DMAP (Sigma Aldrich, 99 %), *N*-Methylaniline (VWR, 99 %), triethylamine (VWR, 99 %), aluminum chloride (Roth, 98 %), sodium chloride (Fischer Chemical, 99.5 %), magnesium sulfate (Grüssing, 99 %), *p*-toluenesulfonic acid monohydrate (Alfa Aesar, 98 %), dichloromethane (Acros Organics, 99.8 %), acetonitrile gradient grade (Riedel de Haen, 99.9 %) and concentrated hydrochloric acid (VWR) were used as received. All other solvents were of technical quality and purified by distillation before use.

2.2. NMR-spectroscopy

^1H NMR spectra of the monomers were recorded on an AV-300 (Bruker, 300 MHz) and an AV-500 (Bruker, 500 MHz) for the dimers. Dimethyl-sulfoxide- d_6 and acetonitrile- d_3 were used as solvents. The δ chemical shift scale was calibrated using the residual solvent peaks.

2.3. UV/Vis-spectroscopy

UV/Vis-spectra were recorded on a photo spectrometer Lambda35 (PerkinElmer). The analytes were dissolved in acetonitrile and the solutions were measured in quartz cuvettes with a pathlength of 1 cm and a volume of 2 mL.

2.4. Chromatography

HPLC analysis was performed on an Ultimate 3000 system (Dionex) equipped with a diode array detector. An RP-18 column was used with a 60:40 (v/v) mixture of acetonitrile and water (acidified with 300 μL H_3PO_4 /L) as eluent at a flow rate of 1 mL/min. For thin-layer chromatography, Merck Silica Gel 60 F₂₅₄ plates were used. Flash column chromatography was carried out on Macherey Nagel silica gel 60, 0.063 – 0.2 mm.

2.5. Mass spectrometry

HR-ESI mass spectra were acquired on an LTQ-FT Ultra mass spectrometer (Thermo Fischer Scientific) using acetonitrile as solvent.

2.6. Synthesis of *N*-Methyl-*N*-phenylcinnamide

The NMQ precursor was synthesized via a modified literature procedure [19]. 20.00 g (120.00 mmol, 1.00 eq) cinnamoyl chloride was dissolved in dry 50.00 mL dichloromethane. 16.63 mL triethylamine (12.14 g, 120.00 mmol, 1.00 eq) and catalytic amounts of DMAP were

added. The solution was cooled to 0 °C and 12.97 mL *N*-Methylaniline (12.85 g, 120.00 mmol, 1.00 eq) were added dropwise. The ice bath was removed and the solution was stirred for 2 h. After completion, as checked via TLC (DCM:MeOH 30:1), water was added and the phases were separated. After washing with sat. NH_4Cl solution, water, and brine the organic phase was dried using MgSO_4 and filtered off. The solvent was removed, resulting in 21.64 g (91.20 mmol, 76 %) of a yellow solid, which was used for the next step without further purification. Analytics are in accordance with the literature [19].

2.7. Synthesis of *N*-methylquinolinone

NMQ was synthesized via a modified literature procedure [19]. A solid mixture of 1.00 g (4.21 mmol, 1.00 eq) *N*-Methyl-*N*-phenylcinnamide and 1.69 g (12.64 mmol, 3.00 eq) anhydrous aluminum chloride were heated to 110 °C until a dark-colored melt formed. The melt was heated for 10 min, before cooling to room temperature. After the addition of an excess of ice-cold water, a solid formed. The solid was filtered off and dissolved in ethyl acetate. The organic phase was washed with 5% aq. HCl, water, brine, and dried over MgSO_4 and filtered. Removing the solvent under reduced pressure and drying in a fine vacuum resulted in 0.58 g (3.64 mmol, 87 %) of a yellow solid. Analytics are in accordance with the literature [19].

2.8. Preparative dimerization reactions in flow

Dimerization reactions were performed in a homemade photochemical reactor consisting of two LED-Arrays (35.4 W each, Neumüller electronics, custom-designed) at 345 nm and a spiral FEP-tube with an inner diameter of 0.5 mm and an outer diameter of 1/16 inch in between two 2 mm thick glass slides. The length of the tube spiral is 18.57 m, resulting in a total irradiated volume of 3.56 mL. The total number of photons was $6.86 \pm 0.1 \cdot 10^{17} \text{ photons} \cdot \text{s}^{-1}$ as determined by actinometry of azobenzene [20,21]. The solution was pumped through the reactor using a HPLC-pump (Shimadzu LC-10AS) and a back pressure regulator (Vici Jour JR-BPR2).

2.9. Synthesis of anti-head-to-head coumarin dimer

The coumarin dimer was prepared as previously described [9]. Yield: 35 %.

2.10. Synthesis of anti-head-to-head NMQ dimer

A solution of NMQ (10 mM) in acetonitrile was pumped through the flow reactor at a flow rate of 0.75 mL/min, resulting in a reaction time of approx. 5 min. After solvent evaporation, the crude product was recrystallized from ethanol and dried in vacuo to yield the anti-head-to-head NMQ dimer. Analytics are in accordance with the literature [22]. The anti-head-to-head structure was determined via single crystal X-Ray diffraction [23]. Yield: 81 %.

2.11. Synthesis of anti-head-to-head NMQ/Coumarin cross-dimer

In a typical procedure, a 50 mM solution of NMQ and coumarin in acetonitrile was pumped through the flow reactor at a flow rate of 0.20 mL/min, resulting in a total reaction time of approx. 18 min. After completion, the solvent was removed under reduced pressure and a solid was received consisting of NMQ/coumarin cross-dimer as the major product, and the NMQ dimer as the minor product. The coumarin dimer could only be found in traces as analyzed by HPLC. For the removal of the monomeric compounds and the coumarin dimer, the solid was recrystallized from Ethanol. The remaining solid (NMQ dimer and NMQ/coumarin cross-dimer) was then refluxed in MeOH (+ cat. HCl) overnight to open the lactone-ring of the cross-dimer. After evaporation to dryness, the ring-opened derivative and the NMQ dimer could be

easily separated by column chromatography using pentane/ethyl acetate 3:2 as eluent. For re-lactonization it was refluxed overnight in toluene with 5 mol% TsOH·H₂O. After completion, as checked by TLC, the mixture was absorbed on silica and purified via column chromatography using pentane/ethyl acetate 2:1 as eluent. The overall yield of the resulting colorless solid was 25 % compared to the monomeric species. Analytics are in accordance with the literature [24]. The *anti-head-to-head* structure was determined via single crystal X-Ray diffraction [25].

2.12. Single-photon-absorption (SPA) induced photocleavage

5 mM solutions of the dimers were irradiated at 265 nm using a 10 mW UV-LED (Thorlabs). The incident light intensity at the corresponding wavelength was $I_{\text{SPA}} = 1.87 \cdot 10^{15}$ photons·s⁻¹. The photon count per second was determined utilizing the azobenzene actinometric system as a reference [20,26]. The irradiated area was 1.8 cm².

2.13. Two-photon-absorption (TPA) induced photocleavage

5 mM solutions of the corresponding dimers were irradiated with 532 nm pulses of 3 ns duration from an Infinity 40-100 (Coherent) mode-locked Nd:YAG laser system. An infrared filter was placed between the irradiation system and the sample. The beam diameter was 4.8 mm, the repetition rate was 20 Hz. Light intensity was determined with a laser power meter (FieldMax II equipped with a PM-100-19C-sensor, Coherent Inc.).

2.14. Tracing of photoconversion

Photocleavage was monitored via UV/Vis absorption spectroscopy using a Lambda35 (PerkinElmer) spectrometer. A sample containing the parent unirradiated solution was used as a reference to determine the absorption change

3. Results and discussion

3.1. UV/Vis absorption spectroscopy

The obvious difference between dimeric and monomeric moieties is an unsaturated double bond along the α -, β -carbonyl position in the latter. This structural difference affects the spectral properties of the considered molecules. The absorption spectra of NMQ, coumarin, and the corresponding homo- and cross-dimers are given in Fig. 2.

The main difference is the missing absorption above 300 nm due to the lack of the double bond across the α -, β -carbonyl position in the dimeric species. Among the three considered dimers, the coumarin shows the weakest absorption between 250 nm and 300 nm. The two

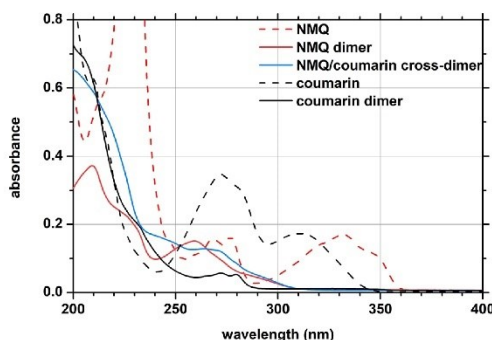


Fig. 2. UV/Vis spectra of monomeric (0.030 mM) and dimeric (0.015 mM) NMQ and coumarin species measured against acetonitrile as reference.

dimers containing at least one lactam group show a higher absorption in this wavelength range, with absorption even beyond wavelengths above 300 nm. This bathochromic shift can be assigned to the electron-donating effect of the amide function.

3.2. SPA induced cyclobutane cleavage

SPA cleavage of coumarin dimers is described in the literature [27]. This work focuses on photocleavage of the *anti-head-to-head* NMQ dimer and the *anti-head-to-head* NMQ/coumarin cross-dimer, which is first described here. Photocleavage of these dimers was analyzed by following the increase of absorbance at 332 nm and 318 nm, respectively, via UV/Vis-spectroscopy. The results are presented in Fig. 3.

Both dimers undergo cycloreversion upon being irradiated with 265 nm light. Considering the applied energy, it is remarkable that both homo-dimers cleave into their parent monomeric forms more efficiently than the hybrid cross-dimer. The increasing monomer concentration for the three considered dimers depending on the applied photon energy is plotted in Fig. 4.

To determine the photoconversion for the cross-dimer, the Beer-Lambert law for substance mixtures must be applied:

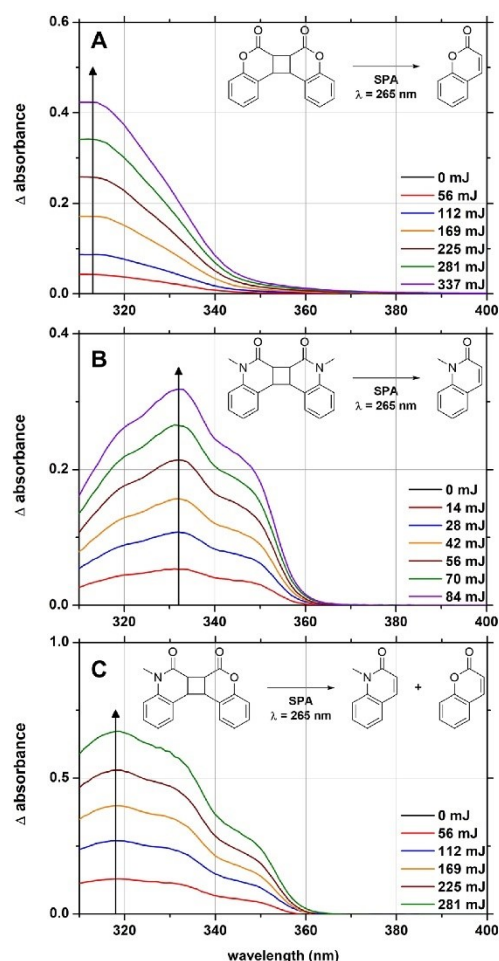


Fig. 3. SPA-cyclobutane cleavage of coumarin dimer (A), NMQ dimer (B) and NMQ/coumarin cross-dimer (C).

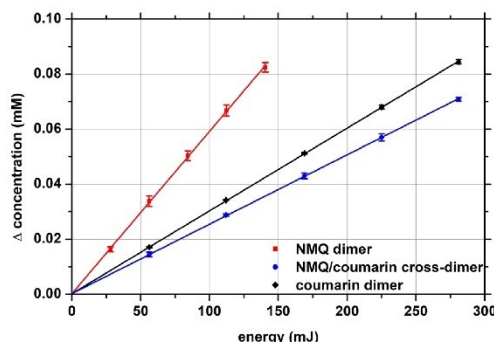


Fig. 4. Increase of NMQ and coumarin monomer concentration depending on the applied light energy.

$$A(\lambda) = [\epsilon_{\text{NMQ}} \cdot c_{\text{NMQ}} + \epsilon_{\text{coumarin}} \cdot c_{\text{coumarin}}] \cdot d \quad (1)$$

$A(\lambda)$ describes the absorption at a given wavelength, ϵ is the absorption coefficient, c the to be determined concentration, and d the pathlength of the cuvette. As cyclobutane cleavage of the cross-dimer leads to the formation of one NMQ and one coumarin molecule, these two concentrations are identical (c_{mono}). Transforming Eq. (1) gives:

$$A = c_{\text{mono}} \cdot d \cdot (\epsilon_{\text{NMQ}} + \epsilon_{\text{coumarin}}) \quad (2)$$

$$c_{\text{mono}} = \frac{A}{d \cdot (\epsilon_{\text{NMQ}} + \epsilon_{\text{coumarin}})} \quad (3)$$

The initial optical density at 265 nm of the three unirradiated dimer solutions was higher than 2, justifying the approximation that all of the photons are absorbed. Taking the small values of overall conversions (< 1 %) during the SPA induced cleavage into account, we assume pseudo-zeroth-order kinetics for cyclobutane splitting. The quinolinone homo-dimer undergoes cyclobutane cleavage much more efficiently. We expected the cross-dimer cleavage efficiency in between those of the homo-dimers, but the SPA cleavage rate constant and the quantum yield for the hybrid cross-dimer are the lowest of the three species (see Table 1). This finding cannot be explained by the cross-dimer's absorption characteristics as the value of its absorption coefficient lies in between those of the homo-dimers. Previous work demonstrated that the coumarin and quinolinone homo-dimers SPA cleavage mechanisms show large differences. The coumarin dimer was found to cleave into two singlet ground state monomers, quinolinone dimer cleavage leads to the formation of one ground state and one excited state quinolinone [18]. Based on the presented results, it can be suggested that the dimer cleavage of the hybrid cross-dimer follows a pathway similar to that of coumarin. Substitution of only one lactone unit to a lactam does not lead to a higher cleavage efficiency.

TPA induced cyclobutane cleavage. Irradiating dimer solutions with intense 532 nm pulses leads to cleavage of the cyclobutane ring. For coumarin dimers, the TPA-induced ring cleavage is described in earlier literature [12]. The cleavage of NMQ dimer and NMQ/coumarin

Table 1
Absorption coefficients at 265 nm, zeroth-order kinetics rate constants, SPA cleavage quantum yields and two-photon cross section for the three investigated dimers.

	NMQ homo-dimer	coumarin homo-dimer	NMQ/coumarin cross-dimer
$\epsilon_{265 \text{ nm}}^{\text{ACN}} [\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}]$	14,541	2028	7497
$\nu_0 [\text{mmol} \cdot \text{s}^{-1}]$	$8.315 \cdot 10^{-4}$	$4.243 \cdot 10^{-4}$	$3.526 \cdot 10^{-4}$
Φ_{SPA}	0.26	0.13	0.11
$\sigma_{\text{TPA}} [\text{GM}]$	0.74 ± 0.10	0.39 ± 0.03	0.35 ± 0.05

cross-dimer, traced by UV/Vis spectroscopy, is shown in Fig. 5.

Both investigated dimers undergo cycloreversion upon irradiation with 532 nm laser pulses, which can be derived from the increasing absorption above 300 nm. HPLC analysis showed that only the monomeric forms result from the irradiation and no major side reactions occur. Due to the different mechanisms and the intrinsically lower absorption probability, the photocleavage efficiency is much lower compared to the above described single-photon reaction. The energy needed to achieve similar conversions differs by six orders of magnitude between these two photochemical processes (mJ-range for SPA, kJ-range for TPA). Compared to the results achieved via SPA induced cyclobutane cleavage, TPA cleavage of the homo-dimer is more efficient than that of the cross-dimer. As the photophysical process of two-photon reactions shows a quadratic dependence between monomer formation and irradiation intensity, the cycloreversion was investigated at different light intensities (Fig. 6) [28].

The reactions were carried out with laser pulses ranging from approximately 30 mJ/pulse to 100 mJ/pulse. For both, coumarin and quinolinone, an increased reaction rate can be observed with higher energy densities. The relation between the initial rate constant of conversion ν_0^{monomer} and the photon density F^2 with the initial dimer concentration c_0^{dimer} , the quantum yield for TPA cleavage Φ_{TPA} and the two-photon absorption cross-section σ_{TPA} in Goeppert-Mayer (GM) is given in Eq. 5.

$$\nu_0^{\text{monomer}} = 2 \cdot c_0^{\text{dimer}} \cdot \Phi_{\text{TPA}} \cdot \sigma_{\text{TPA}} \cdot F^2 \quad (5)$$

As can be derived from this equation, a double logarithmic plot of $\ln \nu_0^{\text{monomer}}$ versus $\ln F$ should show a linear dependence between these two parameters with an expected slope of 2. Experimental values of 1.73 in the case of NMQ and 1.54 for the NMQ/coumarin cross-dimer were obtained (Fig. 7). This dependence confirms the two-photon nature of the underlying process. As the occurrence of additional absorption processes via excited states cannot be excluded, the theoretical value of 2 for the slope is not obtained. The TPA cross-section σ_{TPA} , a parameter comparable to the absorption coefficient ϵ for SPA experiments, can be derived from Eq. 1. For the evaluation of the results, it is assumed that the quantum yield for dimer cleavage is the same for SPA and TPA experiments [12,29]. Considering the laser beam diameter, the effective reaction volume, and the effective reaction time, the TPA cross-sections of the investigated structures can be calculated to be 0.74 GM (NMQ dimer), 0.39 GM (coumarin dimer), and 0.35 GM (NMQ/coumarin cross-dimer). Comparing these values as well as the rate constants for dimer cleavage, presented in Fig. 7(B), it is obvious that the cross-dimer shows the lowest cleavage efficiency of the investigated structures, just like in single-photon cleavage.

This behavior can be explained by molecular symmetry considerations. Structures with a given donor-acceptor-donor π center and high symmetry reportedly show improved two-photon absorption characteristics compared to structures lacking these features [30,31]. The lactam function in the quinolinone homo-dimer acts as an electron donating group, the unsaturated cyclobutane in the chromophores center may be assigned as the electron-accepting part. In the case of the coumarin dimer, the lactone functions have a weaker electron-donating effect, explaining the lower two-photon-absorption cross-section as well as the lower rate constant for dimer cleavage. The even lower values for the cross-dimer are consistent with this explanation. An overall lower electron density compared to the NMQ dimer as well as the missing symmetry within this structure leads to a rather unfavorable two-photon-absorption process.

4. Conclusion

The presented experiments on *anti*-head-to-head coumarin and quinolinone (NMQ) homo-dimers, as well as the corresponding *anti*-head-to-head quinolinone-coumarin cross-dimer, studied the influence of the

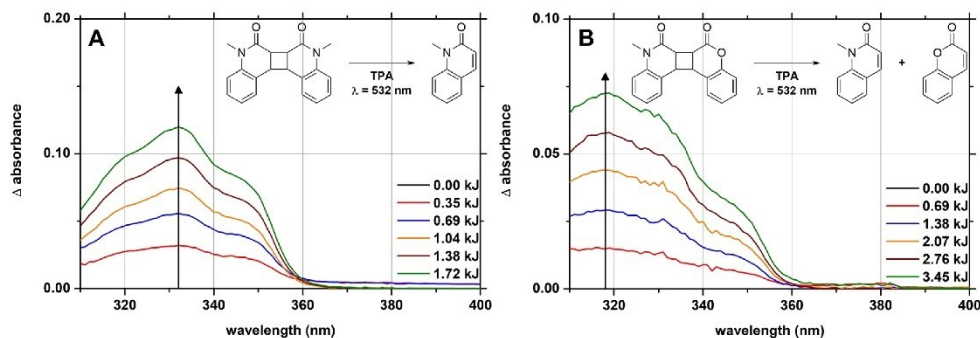


Fig. 5. TPA cyclobutane cleavage of NMQ dimer (A) and NMQ/coumarin cross-dimer (B).

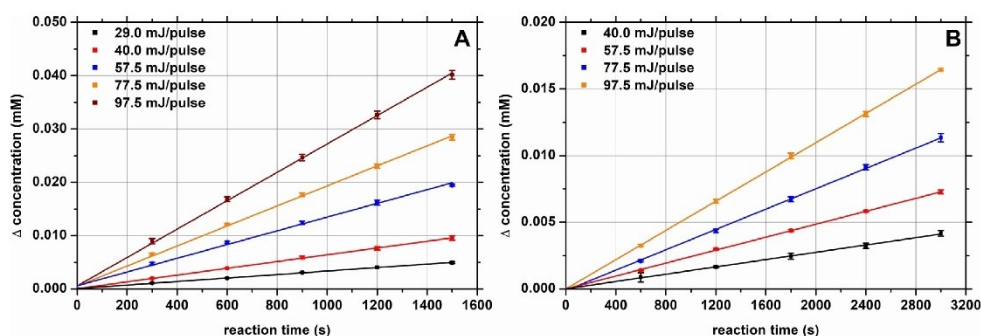


Fig. 6. TPA induced cyclobutane cleavage: Increase of the monomer concentration during TPA induced cyclobutane cleavage of NMQ dimer (A) and NMQ/coumarin cross-dimer (B) at different pulse energies.

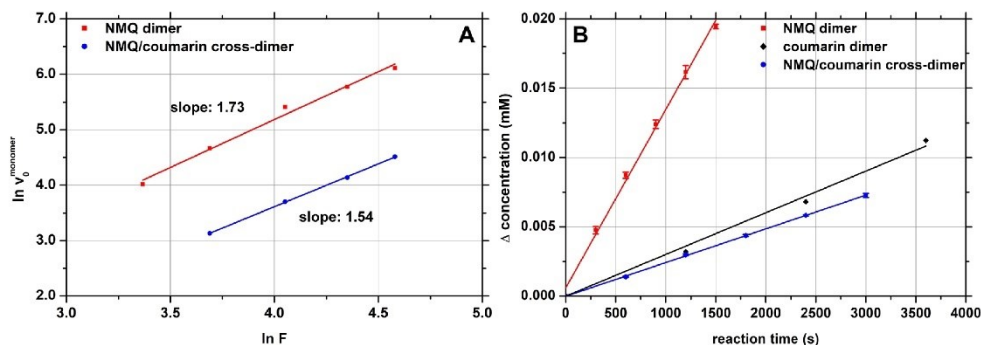


Fig. 7. (A) TPA induced photocleavage for the two considered dimers corresponds with the slope of 1.73 and 1.54 in the double logarithmic plot. (B) Comparison of the rate constants for dimer cleavage of the investigated three dimers at 57.5 mJ/pulse. (Error bars are in some cases smaller than the symbols.).

cyclobutane substitution pattern on the single-photon and two-photon absorption induced dimer cleavage efficiency. Dimers of the lactam-analog of the lactone coumarin, the quinolinone dimer, shows significantly improved cycloreversion rates, both in single-photon as well as in two-photon experiments. The quantum yield for SPA dimer cleavage (0.26) and the two-photon-absorption cross-section (0.74 GM) are both about 2-fold higher than the corresponding coumarins values. The more efficient cyclobutane cleavage makes the quinolinone framework an advantageous structure for various applications like photo cross-linkable polymers. It was expected that the values for a mixed hybrid dimer, carrying one lactone and one lactam moiety, to lie somewhere in

between those of the corresponding homo-dimers. We found that the cross-dimer shows lower cleavage efficiency in both single- and two-photon experiments compared to both homo-dimers. This behavior is explained through a lack of molecular symmetry in the NMQ/coumarin cross-dimer. It may be postulated that homo-dimers show higher single- and two-photon absorption induced cycloreversion rates compared to cross-dimers.

Author statement

All authors contributed equally to the manuscript.

All authors are aware of the revised manuscript.

Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] G. Ciamician, P. Silber, Chemische lichtwirkungen, Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft. 35 (1902) 4128–4131, <https://doi.org/10.1002/cber.19110440252>.
- [2] C.H. Krauch, S. Farid, G.O. Schenck, Photo-C4-Cyclodimerisation von coumarin, Chem. Ber. 99 (1966) 625–633, <https://doi.org/10.1002/cber.19660990237>.
- [3] G.S. Hammond, C.A. Stout, A.A. Lamola, Mechanisms of photochemical reactions in solution. XXV. The photodimerization of coumarin, J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 3103–3106, <https://doi.org/10.1021/ja01069a026>.
- [4] N. Yonezawa, T. Yoshida, M. Hasegawa, Symmetric and asymmetric photocleavage of the cyclobutane rings in head-to-head coumarin dimers and their lactone-opened derivatives, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1 (1983) 1083–1086, <https://doi.org/10.1039/P19830001083>.
- [5] Y. Chen, J.-L. Geh, Copolymers derived from 7-acryloyloxy-4-methylcoumarin and acrylates: 2. Reversible photocrosslinking and photocleavage, Polymer (Guildf). 37 (1996) 4481–4486, [https://doi.org/10.1016/0032-3861\(96\)00300-X](https://doi.org/10.1016/0032-3861(96)00300-X).
- [6] M. Schadt, H. Seiberle, A. Schuster, Optical patterning of multi-domain liquid-crystal displays with wide viewing angles, Nature 381 (1996) 212–215, <https://doi.org/10.1038/381212a0>.
- [7] N.K. Mal, M. Fujiwara, Y. Tanaka, Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica, Nature 421 (2003) 350–353, <https://doi.org/10.1038/nature01362>.
- [8] S. Härtner, H.-C. Kim, N. Hampp, Phototriggered release of photolabile drugs via two-photon absorption-induced cleavage of polymer-bound dicoumarin, J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem. 45 (2007) 2443–2452, <https://doi.org/10.1002/pola.22007>.
- [9] M. Jiang, N. Paul, N. Bieniek, T. Buckup, N. Hampp, M. Motzkus, Photocleavage of coumarin dimers studied by femtosecond UV transient absorption spectroscopy, Phys. Chem. Chem. Phys. 19 (2017) 4597–4606, <https://doi.org/10.1039/C6CP08076F>.
- [10] T. Wolff, H. Görner, Photocleavage of dimers of coumarin and 6-alkylcoumarins, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 209 (2010) 219–223, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2009.11.018>.
- [11] T. Buckup, A. Southan, H.C. Kim, N. Hampp, M. Motzkus, Optimisation of two-photon induced cleavage of molecular linker systems for drug delivery, J. Photochem. Photobiol. A: Chem. 210 (2010) 188–192, <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2009.12.016>.
- [12] H.C. Kim, S. Kreiling, A. Greiner, N. Hampp, Two-photon-induced cycloreversion reaction of coumarin photodimers, Chem. Phys. Lett. 372 (2003) 899–903, [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(03\)00535-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(03)00535-9).
- [13] M. Patel, R.J. McHugh Jr., B.C. Cordova, R.M. Klabe, L.T. Bachelier, S. Erickson-Viitanen, J.D. Rodgers, Synthesis and evaluation of quinolinones as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors, Bioorg. Med. Chem. 11 (2001) 1943–1945, <https://doi.org/10.1002/cbin.200045170>.
- [14] P. Hradil, J. Hlavac, M. Soural, M. Hajduch, M. Kolar, R. Vecerova, 3-hydroxy-2-phenyl-4(1H)-quinolinones as promising biologically active compounds, Mini-Reviews Med. Chem. 9 (2009) 696–702, <https://doi.org/10.2174/138955709788452720>.
- [15] P. Barraja, P. Diana, A. Montalbano, G. Dattolo, G. Cirrincione, G. Viola, D. Vedaldi, F. Dall'Acqua, Pyrrolo[2,3-h]quinolinones: A new ring system with potent photoantiproliferative activity, Bioorg. Med. Chem. Lett. 14 (2006) 8712–8728, <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.07.061>.
- [16] F.D. Lewis, G.D. Reddy, J.E. Elbert, B.E. Tillberg, J.A. Meltzer, M. Kojima, Spectroscopy and photochemistry of 2-Quinolones and their Lewis acid complexes, J. Org. Chem. 56 (1991) 5311–5318, <https://doi.org/10.1021/jo00018a020>.
- [17] H. Görner, T. Wolff, Lewis-acid-catalyzed photodimerization of coumarins and N-methyl-2-quinolone, Photochem. Photobiol. 84 (2008) 1224–1230, <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00339.x>.
- [18] N. Paul, M. Jiang, N. Bieniek, J.L.P. Lustres, Y. Li, N. Wollscheid, T. Buckup, A. Dreuw, N. Hampp, M. Motzkus, Substituting coumarins for quinolinones: altering the cycloreversion potential energy landscape, J. Phys. Chem. A 122 (2018) 7587–7597, <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07186>.
- [19] A. Angeli, E. Trallori, F. Carta, L. Di Cesare Mannelli, C. Ghelardini, C.T. Supuran, Heterocoumarins are selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors with cytotoxic effects against Cancer cells lines, ACS Med. Chem. Lett. 9 (2018) 947–951, <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00362>.
- [20] H.J. Kuhn, S.E. Braslavsky, R. Schmidt, Chemical actinometry (IUPAC technical report), Pure Appl. Chem. 76 (2004) 2105–2146, <https://doi.org/10.1351/pac200476122105>.
- [21] V. Ladányi, P. Dvořák, J. Al Anshori, L. Vetráková, J. Wirz, D. Heger, Azobenzene photoisomerization quantum yields in methanol redetermined, Photochem. Photobiol. Sci. 16 (2017) 1757–1761, <https://doi.org/10.1039/c7pp00315c>.
- [22] T. Hartman, R. Cibulka, Photocatalytic systems with flavinium salts: from photolysis models to synthetic tool for cyclobutane ring opening, Org. Lett. 18 (2016) 3710–3713, <https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b01743>.
- [23] S. Inacker, N. Bieniek, N.A. Hampp, K. Harms, CCDC 2055301: experimental crystal structure determination, CSD Commun. (2021), <https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc26zq1z>.
- [24] C.P. Haas, S. Biesenroth, S. Buckenmaier, T. Van De Goor, U. Tallarek, Automated generation of photochemical reaction data by transient flow experiments coupled with online HPLC analysis, React. Chem. Eng. 5 (2020) 912–920, <https://doi.org/10.1039/d0re00066c>.
- [25] S. Inacker, N. Bieniek, N.A. Hampp, S.I. Ivlev, CCDC 2056124: experimental crystal structure determination, CSD Commun. (2021), <https://doi.org/10.5517/ccdc.csd.cc270klf>.
- [26] V. Ladányi, P. Dvořák, J. Al Anshori, L. Vetráková, J. Wirz, D. Heger, Azobenzene photoisomerization quantum yields in methanol redetermined, Photochem. Photobiol. Sci. 16 (2017) 1757–1761, <https://doi.org/10.1039/c7pp00315c>.
- [27] M. Hasegawa, Y. Suzuki, N. Kita, Photocleavage of coumarin dimers, Chem. Lett. 1 (1972) 317–320, <https://doi.org/10.1246/cl.1972.317>.
- [28] M. Göppert-Mayer, Über elementarakte mit Zwei Quantensprüngen, Ann. Phys. 401 (1931) 273–294, <https://doi.org/10.1002/andp.19314010303>.
- [29] L. Parma, N. Omenetto, Two-photon absorption of 7-hydroxycoumarin, Chem. Phys. Lett. 54 (1978) 541–543, [https://doi.org/10.1016/0009-2614\(78\)85280-4](https://doi.org/10.1016/0009-2614(78)85280-4).
- [30] C.K. Wang, P. Macak, Y. Luo, H. Ågren, Effects of π centers and symmetry on two-photon absorption cross sections of organic chromophores, J. Chem. Phys. 114 (2001) 9813–9820, <https://doi.org/10.1063/1.1371258>.
- [31] N. Hobeika, H. Chaumeil, R. Mhanna, M. Jin, X. Wu, A. Spangenberg, D. Versace, F. Morlet-Savary, J. Malval, Two-photon initiating efficiency of a ditopic alkoxynitrostilbene reacting through a self-regenerative mechanism, Chem. Phys. Chem. 21 (2020) 2301–2310, <https://doi.org/10.1002/cphc.202000437>.

9.2 Oxidative Formation of bis-*N*-Methylquinolinone from *anti*-head-to-head *N*-Methylquinolinone Cyclodimer

N. Bieniek, C. P. Haas, U. Tallarek, N. Hampp

Photochemical and Photobiological Sciences, **20** (2021) 773-780.

DOI: 10.1007/s43630-021-00058-2

Kurzzusammenfassung und Darstellung der Eigenleistung

Die Publikation beschreibt einen heterogenen Reaktionspfad der Cyclobutanspaltung am Beispiel des NMQs. Dessen Bestrahlung mit 345 nm im Durchflussreaktor führt entgegen den Erwartungen zur Ausbildung eines Reaktionsgleichgewichtes zwischen Monomer und Dimer. Dabei verlagert sich dieses mit zunehmender Reaktionszeit in Richtung Edukt, begleitet durch die Bildung des bisher unbekannten Nebenproduktes *bis*-NMQ. Ursache dafür ist die Oxidation des Dimers durch zuvor generierten Singulett-Sauerstoff. Die Zugabe von antioxidativen Reagenzien, beziehungsweise eine Reaktionsführung unter inerten Bedingungen führt dabei zum Ausbleiben dieser unerwünschten Nebenreaktion. Aufgrund der Befunde lässt sich die Entwicklung photoaktiver Systeme, denen die [2+2]-Cycloaddition bzw. -reversion zugrunde liegt effizienter vorantreiben.

Experimente zur Cycloaddition im Durchflussreaktor wurden von mir und Christian Haas durchgeführt. Alle weiteren experimentellen Arbeiten, die elektrochemische Charakterisierung der Substrate, der Einfluss von Antioxidantien sowie die spektroskopische Verfolgung der Reaktion und die Nachweisreaktionen bezüglich

des Singulett-Sauerstoffs wurden von mir durchgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse wurde von mir und Christian Haas durchgeführt. Prof. Dr. Tallarek und Prof. Dr. Hampp betreuten die Studie. Prof. Dr. Hampp leitete die Arbeit. *

* Das Abbilden des folgenden Manuskripts benötigt gemäß den Richtlinien des Verlages Springer keine Lizenz.



Oxidative formation of bis-*N*-methylquinolinone from *anti*-head-to-head *N*-methylquinolinone cyclodimer

Nikolai Bieniek¹ · Christian P. Haas¹ · Ulrich Tallarek¹ · Norbert Hampf¹

Received: 1 March 2021 / Accepted: 17 May 2021
© The Author(s) 2021

Abstract

The light-driven formation and cleavage of cyclobutane structural motifs resulting from [2 + 2]-pericyclic reactions, as found in thymine and coumarin-type systems, is an important and intensively studied photochemical reaction. Various applications are reported utilizing these systems, among others, in cross-linked polymers, light-triggered drug release, or other technical applications. Herein coumarin is most frequently used as the photoactive group. Quite often, a poor quantum yield for dimerization and cyclobutane-cleavage and a lack of reversibility are described. In this work, we present the identification of a heterogeneous pathway of dimer cleavage found in a rarely studied coumarin analog molecule, the *N*-methyl-quinolinone (NMQ). The monomer was irradiated in a tube flow-reactor and the reaction process was monitored using online HPLC measurements. We found the formation of a pseudo-equilibrium between monomeric and dimeric NMQ and a continuous rise of a side product via oxidative dimer splitting and proton elimination which was identified as 3,3'-bis-NMQ. Oxidative conversion by singlet oxygen was identified to be the cause of this non-conventional cyclobutane cleavage. The addition of antioxidants suppressing singlet oxygen enables achieving a 100% photochemical conversion from NMQ to the *anti*-head-to-head-NMQ-dimer. Using dissolved oxygen upon light activation to singlet oxygen limits the reversibility of the photochemical [2 + 2]-cycloaddition and cycloreversion of NMQ and most likely comparable systems. Based on these findings, the development of highly efficient cycloaddition–cycloreversion systems should be enabled.

Keywords 1-Methyl-quinolinone · Bis-*N*-methylquinolinone · Quinolinone dimer · [2 + 2]-Cycloaddition · Oxidative dimer cleavage

1 Introduction

UV light excitation of organic matter normally enables more chemical reaction passes than thermal ground state chemistry. After the first report of a photo-triggered bond formation, the [4 + 4] dimerization of anthracene [1], further studies focused on the interaction between light and organic matter, starting with cinnamic acid [2], stilbene, and coumarin [3]. The discovery of DNA photodamage under UV irradiation [4] further stimulated research on [2 + 2] and [4 + 4] cycloaddition. Upon UV excitation, two adjacent thymine nucleobases form a dimeric species, which can be cleaved enzymatically, leading to DNA repair [5, 6]. The concept of reversible photochromic switches found a wide

range of medical applications, important examples being the controlled release of small molecules from coumarin-modified porous media [7], drug release from polymeric materials [8–10], crosslinking of biomedical coatings [11], as well as in vivo reactions in biopolymers [12]. Also, several applications can be found in technical disciplines [13–16]. Although these examples provide a wide range of applications based on [2 + 2]-cycloaddition of coumarin-containing systems, several works indicate lower yields of dimerization and cleavage than expected, especially after several dimerization/cleavage cycles [17–19]. The quantum yield for coumarin dimerization from an excited singlet state was determined as $\Phi_{\text{dim}} \approx 0.001$ (in 0.3 M in acetonitrile) and $\Phi_{\text{dim}} \approx 0.1$ from an excited triplet state with benzophenone sensitization [20]. The lack of reversibility and inefficient dimerization yields are limiting factors for all the above-mentioned applications. To improve the performance of the photochromic system, we decided to investigate the structure–function relationship behind the [2 + 2]-cycloaddition

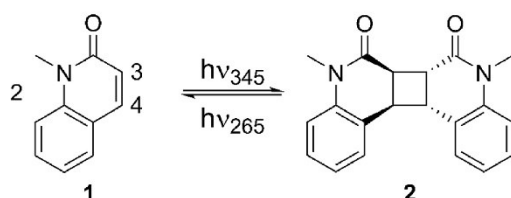
✉ Norbert Hampf
hampf@uni-marburg.de

¹ Department of Chemistry, Philipps-Universität Marburg,
Hans-Meerwein-Straße 4, 35032 Marburg, Germany

and -reversion by substituting coumarin for its lactam analog quinolinone [21]. Heterocoumarins were found to show cytotoxic effects against cancer cells [22], and the class of quinolinones itself finds several applications in medical applied research [23–25].

2 Results and discussion

Despite the possible applications, only a few publications focus on the photochemistry of quinolinones. Upon $\pi \rightarrow \pi^*$ excitation by irradiation with UV-A light of appropriate wavelength, i.e., > 300 nm, and intersystem crossing to a more stable triplet state, [2 + 2] cycloaddition is observed following the Woodward–Hofmann rules [26]. In this study, we perform the photochemical dimerization of 1-methyl quinoline-2(1*H*)-one (NMQ, (1)) in acetonitrile (ACN) under irradiation with 345 nm UV light (Scheme 1) using a Fluorinated Ethylene Propylene (FEP)-tube flow-reactor (for details, see Supplementary Information). The reaction was monitored by directly coupled two-dimensional



Scheme 1 Irradiation of NMQ (1) dissolved in acetonitrile with UV-A 345 nm light leads to selective formation of NMQ-dimer (2). Photochemical cyclereversion requires UV-B light, e.g., 265 nm

high-performance liquid chromatography (HPLC). With the chosen conditions selectively, *anti*-head-to-head dimer (NMQ-dimer, (2)) is received (Scheme 1).

2.1 NMQ (1) dimerization followed by UV/Vis spectroscopy

The UV/Vis spectra of NMQ (1) and NMQ-dimer (2) differ due to the absence of the double bond in α, β -position resulting in a decreased extension of the π -system in NMQ-dimer (2). Only negligible absorption above 310 nm is observed (Fig. 1a). Excitation of NMQ-dimer (2) with wavelengths $\lambda < 300$ nm induces the photochemically triggered cyclereversion to the NMQ (1). Irradiating a solution containing NMQ (1) at 345 nm, which has its maximal absorbance at 328 nm, resulting from the double bond between carbons 3 and 4, the NMQ-dimer (2) is formed (Fig. 1b). Three isosbestic points are observed, indicating a stoichiometric reaction leaving the chromophoric system fully intact. The plot of NMQ (1)-concentration in dependence on the applied photon energy is given in Fig. 2. At low conversion ratios, the reaction follows pseudo-first-order kinetics as expected. Extended irradiation of NMQ (1) with 345 nm light leads to deviations from the idealized model. This behavior is accompanied by the formation of an absorption shoulder around 370 nm, which could be assigned neither to NMQ (1) nor NMQ-dimer (2).

2.2 NMQ (1) flow-dimerization followed by online HPLC analytics

The spectral analysis did not give any hints on the nature of the postulated side reaction or the number of dimeric isomers formed. We used time-resolved chromatography

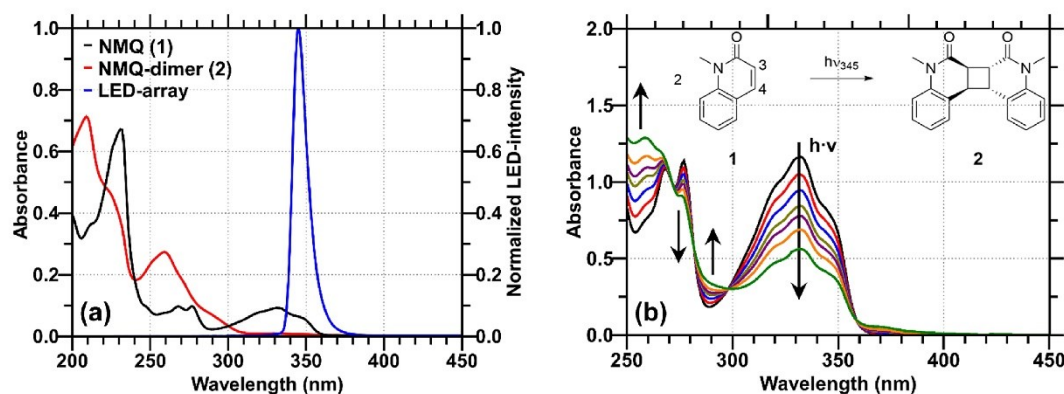


Fig. 1 **a** Absorption spectra of NMQ (1) and NMQ-dimer (2). The concentration of both compounds was 0.015 mM. The LED light source emits the spectrum shown which is centered at 345 nm. **b** UV/Vis difference spectra tracing the [2 + 2]-cycloaddition of NMQ (1)

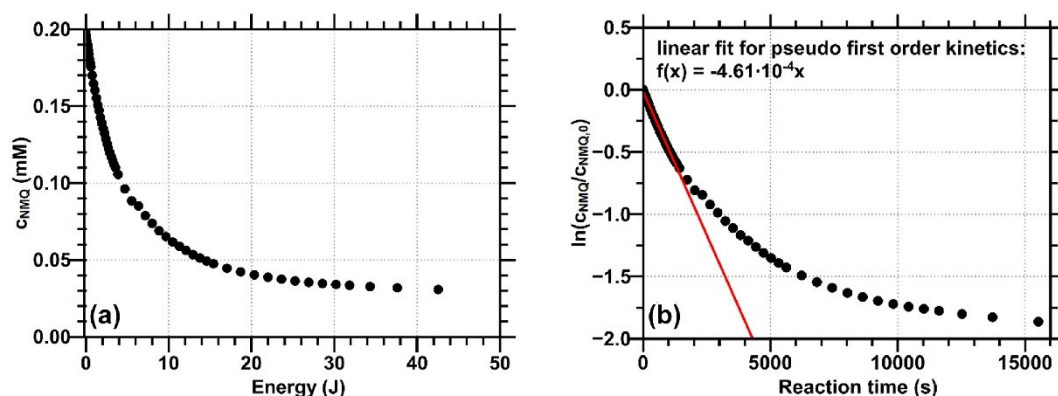
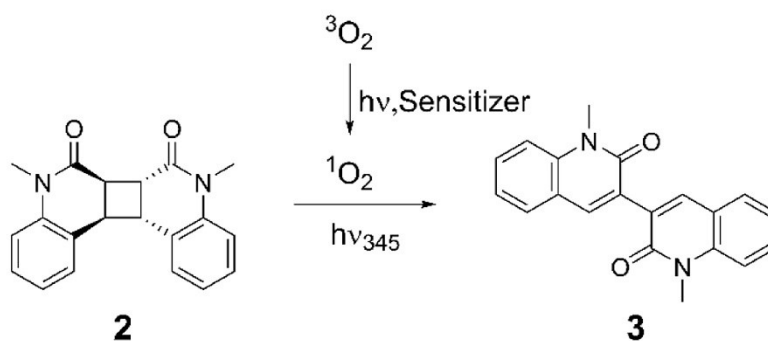


Fig. 2 **a** Decreasing NMQ (**1**) concentration in dependence on the applied total light energy. **b** Pseudo-first-order kinetics plot for the NMQ (**1**) consumption. The initial rate constant was determined as $k_2 = 2.9 \cdot 10^{-3} \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{s}}$

Scheme 2 Excitation of dissolved oxygen by 345 nm light in the presence of an appropriate sensitizer produces singlet oxygen $^1\text{O}_2$ which facilitates the cleavage of the 4,4'-bond and the formation of *bis*-NMQ (**3**).



consisting of a photo flow-reactor (see Supplementary Information) coupled to an HPLC. This setup allows performing high throughput experiments with an increased rate of data recording compared to the experiments described above. The quantum yield for the initial photoreaction was determined as 0.13, which is higher by two orders of magnitude compared to coumarin [20]. The photon count was investigated via chemical actinometry utilizing the *cis/trans*-isomerization of azobenzene. Experiments on the dimerization efficiency as well as an actinometric protocol are given in the supporting information. Within our studies on dimer-formation, we observed the unusual dimer cleavage while exciting with 345 nm light and identified a pseudo-equilibrium between NMQ (**1**) and NMQ-dimer (**2**). This behavior is rather unexpected as the latter merely shows no absorption at 345 nm. Furthermore, we found that the equilibrium shifts towards NMQ (**1**) with increasing photon count, and the formation of the yet unknown side-product *bis*-NMQ (**3**) is detected. At the beginning of the reaction, up to 500 s, a selective conversion from NMQ (**1**)

to NMQ-dimer (**2**) is observed. After about 3 min of reaction ($E_{\text{photo}} \sim 70 \text{ J}$), almost 90% conversion is reached. However, with further illumination, the peak of NMQ-dimer (**2**) decreases, and in parallel, the peak of NMQ (**1**) increases in height again (Fig. 3a). The new arising product compound was isolated and identified as the yet unknown *bis*-NMQ (**3**). Within this structure, two NMQ-moieties are linked together across the 3,3'-bond. Its absorption spectrum is presented in Fig. 3b. NMR spectra are found in Supporting Information Fig. S10–S14. Due to torsion of approximately 20° between the two NMQ units, electronic conjugation throughout the molecule is limited (Fig. 4), which explains the rather weak bathochromic absorption shift compared to NMQ (**1**).

Taking the decreasing concentration of NMQ-dimer (**2**) and the formation of *bis*-NMQ (**3**) into account, a second light-induced process in parallel to the [2 + 2]-cycloaddition is postulated, which causes the formation of *bis*-NMQ (**3**). This side product is somewhat a dead-end for the photochemical reaction. It does not only influence the equilibrium between NMQ (**1**) and NMQ-dimer (**2**), but it also

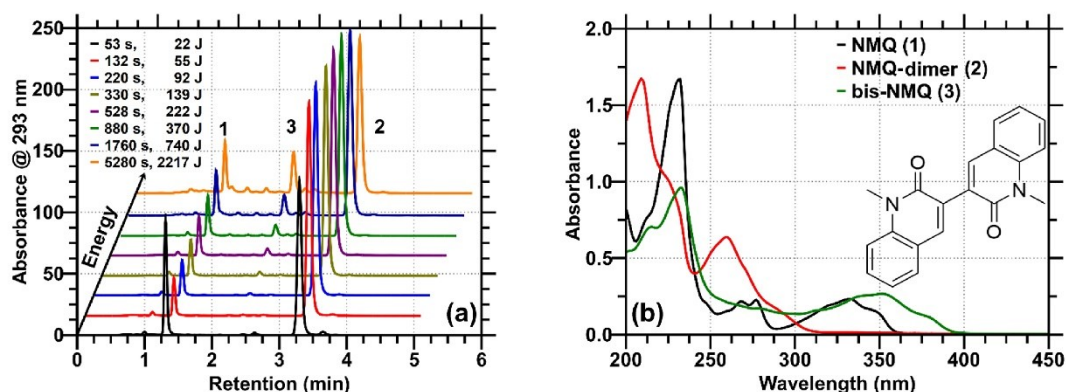


Fig. 3 **a** Reaction progress followed by HPLC of the light-induced NMQ dimerization. NMQ (1), NMQ-dimer (2), the side product was identified as *bis*-NMQ (3). **b** Absorption spectra of 0.035 mM *bis*-NMQ (3) in comparison to NMQ (1) and NMQ-dimer (2), both 0.035 mM in acetonitrile

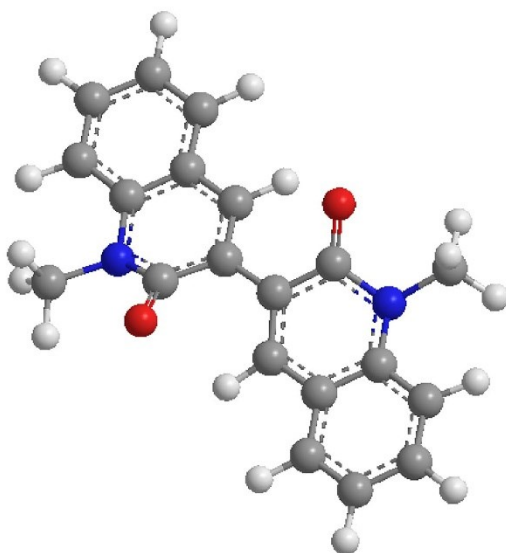


Fig. 4 Structure of *bis*-NMQ (3) derived from NMR and molecular simulation. The two NMQ-moieties are about 20° distorted

hinders the dimerization reaction, as it shows about 80% higher absorption at 345 nm than NMQ (1) ($\epsilon_{345 \text{ nm}}^{\text{bis-NMQ, ACN}} = 7346.1 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$; ($\epsilon_{345 \text{ nm}}^{\text{NMQ, ACN}} = 3932.4 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}}$). The occurrence of this species is an inhibiting factor of this and similar reaction systems in applied chemistry as the assumed excellent reversibility of the

[2 + 2]-cycloaddition, which is the key feature in several systems, does not hold anymore.

2.3 Influences on *bis*-NMQ (3) formation

A more in-depth analysis revealed that the formation of *bis*-NMQ (3) from NMQ-dimer (2) is initiated by oxygen diffusing through the permeable FEP tubing of the flow reactor. In a previous study, we described a high intersystem crossing yield for a quinolinone similar to the here investigated NMQ (1). The excited states upon irradiation with 320 nm were efficiently quenched in an aerobic environment, and thus, we expect energy transfer between NMQ (1) and dissolved oxygen to form the reactive species singlet oxygen [27]. A more in-depth analysis revealed the validity of this theory, the results being presented in the supporting information. We found NMQ (1) to be a highly efficient singlet oxygen sensitizer, which can initiate the side reaction to form *bis*-NMQ (3) (Scheme 2). To demonstrate the responsibility of singlet oxygen on the occurrence of the undesired side reaction, we added a series of oxygen scavengers and quenchers to suppress its influence on the reaction (Table 1).

NaN_3 acts as an efficient singlet oxygen quencher, ascorbic acid as a scavenger [28, 29]. The addition of both agents to the reaction solution inhibits the formation of NMQ (1) as well as *bis*-NMQ (3). This proves that singlet oxygen is the responsible chemical species that causes the light-induced formation of *bis*-NMQ (3) in standard solvents and also points the way to achieve 100% photoconversion to NMQ-dimer (2). As the presence of singlet oxygen is an important issue on the formation of NMQ (1) and *bis*-NMQ (3) from NMQ-dimer (2), the electrochemical properties of the three species were investigated. The cyclic voltammograms

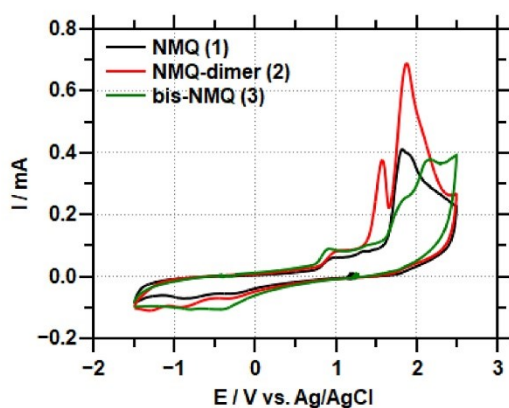
Table 1 Influence of singlet oxygen in experiments on the photo-triggered formation of NMQ (1) and *bis*-NMQ (3) from NMQ-dimer (2)

	NMQ-dimer (2) (educt)	NMQ (1) (product)	<i>bis</i> -NMQ (3) (product)
ACN ^a	84	16	0
ACN degassed	95	5	0
NaN ₃	100	0	0
Ascorbic acid ^b	100	0	0

Solutions containing 0.02 M of NMQ-dimer (2) were irradiated at 345 nm for 30 min in solutions containing equimolar amounts of oxygen scavengers or quenchers, respectively. Relative peak areas at 280 nm were evaluated

^aStandard conditions, HPLC grade ACN

^bDue to low solubility in ACN ascorbic acid was added in water (ACN/water 1:1)

**Fig. 5** Cyclic voltammograms of NMQ (1) (black), NMQ-dimer (2) (red), and *bis*-NMQ (3) (green)

(CVs) presented in Fig. 5 of NMQ (1), NMQ-dimer (2), and *bis*-NMQ (3) show significant differences. The most important difference between the obtained CVs is the irreversible oxidation peak around 1.6 V vs. Ag/AgCl of NMQ-dimer

(2) which explains its sensitivity towards oxidizing agents. Experimental details on the electrochemical setup are given in the supporting information.

We tested a set of oxidizing agents whether a chemical pathway from NMQ-dimer (2) to NMQ (1) exists and whether *bis*-NMQ (3) occurs as a side product. The results are summarized in Table 2.

Cerium ammonium nitrate (CAN) nearly quantitatively and selectively reacts with NMQ-dimer (2) to form NMQ (1), splitting the cyclobutane ring symmetrically like in a photoinduced cycloreversion. [30] Silver nitrate in the dark does not cause any reaction with NMQ-dimer (2); however, as soon as irradiation with 345 nm is switched on a high amount of 39% *bis*-NMQ (3) is received. As NMQ-dimer (2) more or less does not absorb light at 345 nm, the light-induced formation of nitrate radicals from silver nitrate, which have an even higher potential than CAN, induces the reaction [31]. The high amount of *bis*-NMQ (3) formed within this experiment could be explained by a coordination of the Ag⁺ by NMQ-dimer (2), making the protons in position 4 and 4' easier to access for elimination.

2.4 Mechanism of *bis*-NMQ (3) formation

From the results reported, we postulate the reaction pathways summarized in Scheme 3. NMQ-dimer (2) is oxidized by a suitable oxidizing agent, e.g., singlet oxygen, to form the distonic radical cation ($2^{+\bullet}$) located at positions 4 and 4' of the dimer. The reactive species ($2^{+\bullet}$) can follow one of two possible pathways, indicated by red and blue arrows. Cyclobutane cleavage is achieved via bond splitting between carbons 3 and 3', forming NMQ (1) and its radical cationic form ($1^{+\bullet}$), which in turn may act as an oxidizing agent and upon reaction with NMQ-dimer (2) initiates the formation of ($2^{+\bullet}$) after electron transfer, itself being reduced to form also NMQ (1). In total, two molecules NMQ (1) from one NMQ-dimer (2) are obtained by symmetric cleavage of the cyclobutane ring. Depending on the radical lifetime of ($1^{+\bullet}$) and the concentration of NMQ-dimer (2), this pathway requires only a small amount of added oxidizing agent. The

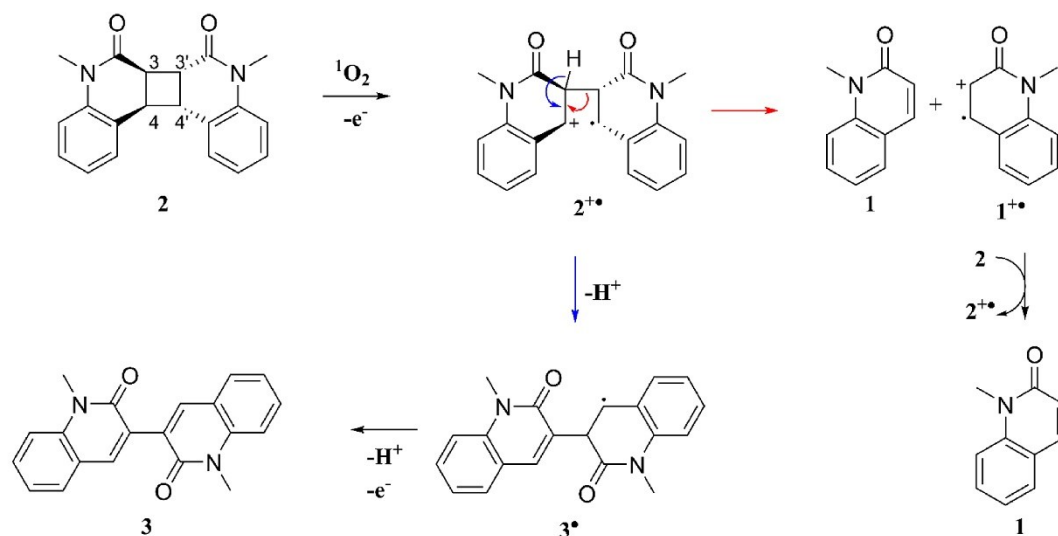
Table 2 Chemical oxidation of NMQ-dimer (2) to form NMQ (1) and *bis*-NMQ (3)

	Ratio	345 nm	ACN/water	NMQ-dimer (2)	NMQ (1)	<i>bis</i> -NMQ (3)
KPS ^a	Onefold	+(30 min)	1:1	80	19	1
CAN ^b	Onefold	–	ACN	0	97	3
Silver nitrate	Tenfold	–	ACN	100	0	0
Silver nitrate	Tenfold	+(2 h)	ACN	50	11	39

Oxidizing agents in the ratio given were added to solutions containing 0.02 M of NMQ-dimer (2). Relative peak areas at 280 nm were evaluated

^aPotassium peroxydisulfate (KPS)

^bCerium ammonium nitrate (CAN)



Scheme 3 Proposed mechanism for oxidative cyclobutane cleavage and the formation of *bis*-NMQ (**3**) as well as NMQ (**1**).

formed NMQ (**1**) upon [2 + 2]-cycloaddition will form NMQ-dimer (**2**) again, and a fully reversible equilibrium between these two species should be observed.

However, our data show a shift of this equilibrium towards NMQ (**1**). This shift results from a second pathway indicated by the blue arrow in Scheme 3 where the distonic radical cation ($2^{+\bullet}$) after two consecutive proton elimination steps and a second electron transfer finally forms *bis*-NMQ (**3**). This species shows a very similar absorption spectrum to NMQ (**1**), but is photochemically inactive. This product has not been reported in the literature before. It limits the reversibility of the NMQ (**1**)—NMQ-dimer (**2**) system significantly, because *bis*-NMQ (**3**) does not further participate in the photochemical conversions, in particular not in the formation of NMQ-dimer (**2**). Additionally, *bis*-NMQ (**3**) shows enhanced efficiency towards singlet oxygen sensitizing, and thus, its formation leads to an even increased shift of the equilibrium towards NMQ (**1**). This unexpected finding may be of relevance to many other cyclobutane derivatives.

A chemical cyclobutane-cleavage process is also known from biology and the formation and splitting of *bis*-pyrimidine in DNA repair [30]. In this case, the splitting is enzymatically catalyzed in an aqueous environment [6, 32]. The active center of the enzyme resembles the hydrophobic environment we find in our experiments in ACN.

3 Conclusions

Studying the photochemical dimerization by [2 + 2]-cycloaddition of NMQ (**1**) in an FEP tube flow reactor illuminated by 345 nm LEDs revealed the singlet oxygen-dependent formation of an unknown compound which was identified as *bis*-NMQ (**3**). Given the total number of photons irradiating the reactor, the quantum yield of the NMQ-dimer (**2**) formation was determined to be 0.13, which is two orders of magnitude higher than that of the structurally related coumarin dimerization [33]. The addition of oxygen scavengers and quenchers suppress the here presented formation of *bis*-NMQ (**3**) from the NMQ-dimer (**2**), presenting an efficient way to obtain an ideal and reversible photoreaction. Also, a chemical cleavage of the cyclobutane moiety by cerium ammonium nitrate is observed, fully reversing the photochemical [2 + 2]-cyclobutane formation chemically. Using NO_3^\bullet radical, generated from the potentially coordinating oxidizing agent silver nitrate ($AgNO_3$) under light exposure, enables to obtain significant amounts of the interesting structure *bis*-NMQ (**3**).

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s43630-021-00058-2>.

Acknowledgements We thank Sebastian Inacker for his help in the experiments during his internship.

Author contributions Authors contributed equally to the manuscript.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Declarations

Conflict of interest The authors declare no conflict of interest.

Ethical approval Authors followed all ethical standards.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Fritzsche, J. (1867). Ueber die festen Kohlenwasserstoffe des Steinkohlentheers. *Journal für praktische Chemie*, 101, 333–343. <https://doi.org/10.1002/prac.18671010147>
- Riiber, C. N. (1902). Das directe Ueberführen der Zimmtsäure in α -Truxillsäure. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35, 2908–2909.
- Ciamician, G., & Silber, P. (1902). Chemische lichtwirkungen. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, 35, 1992–2000. <https://doi.org/10.1002/cber.190203502148>
- Beukers, R., & Berends, W. (1960). Isolation and identification of the irradiation product of thymine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 41, 550–551.
- Wang, S. Y. (1961). Photochemical reactions in frozen solutions. *Nature*, 190, 690–694.
- Huang, D., Chen, S., Pu, J., Tan, X., & Zhou, Y. (2019). Exploring cycloreversion reaction of cyclobutane pyrimidine dimers quantum mechanically. *Journal of Physical Chemistry A*, 123, 2025–2039. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b12345>
- Mal, N. K., Fujiwara, M., & Tanaka, Y. (2003). Photocontrolled reversible release of guest molecules from coumarin-modified mesoporous silica. *Nature*, 421, 350–353. <https://doi.org/10.1038/nature01362>
- Behrendt, P. J., Kim, H., & Hampp, N. (2013). Photochemical cleavage of individual stereoisomers of coumarin-5-fluorouracil crossdimers via single- and two-photon-absorption. *Chemical Physics Letters*, 588, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2013.09.071>
- Kim, H. C., Härtner, S., & Hampp, N. (2008). Single- and two-photon absorption induced photocleavage of dimeric coumarin linkers: therapeutic versus passive photocleavage in ophthalmologic applications. *Journal of Photochemistry and Photobiology, A: Chemistry*, 197, 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2007.12.032>
- Kim, H.-C., Kreiling, S., Greiner, A., & Hampp, N. (2003). Two-photon-induced cycloreversion reaction of coumarin photodimers. *Chemical Physics Letters*, 372, 899–903. [https://doi.org/10.1016/S0009-2614\(03\)00535-9](https://doi.org/10.1016/S0009-2614(03)00535-9)
- Sun, J., Liu, X., Meng, L., Wei, W., & Zheng, Y. (2014). One-step electrodeposition of self-assembled colloidal particles: a novel strategy for biomedical coating. *Langmuir*, 30, 11002–11010. <https://doi.org/10.1021/la5010177>
- Sakamoto, T., Shigeno, A., Ohtaki, Y., & Fujimoto, K. (2014). Photo-regulation of constitutive gene expression in living cells by using ultrafast photo-cross-linking oligonucleotides. *Biomaterials Science*, 2, 1154–1157. <https://doi.org/10.1039/c4bm00117f>
- Han, Y.-F., Jin, G.-X., Daniliuc, C. G., & Hahn, F. E. (2015). Reversible photochemische Modifikationen an Metallacyclen aus Dicarbenen mit Cumarinsubstituenten. *Angewandte Chemie*, 127, 5042–5046. <https://doi.org/10.1002/ange.201411006>
- He, H., Feng, M., Chen, Q., Zhang, X., & Zhan, H. (2016). Light-induced reversible self-assembly of gold nanoparticles surface-immobilized with coumarin ligands. *Angewandte Chemie*, 55, 936–940. <https://doi.org/10.1002/anie.201508355>
- Motoyanagi, J., Fukushima, T., Ishii, N., & Aida, T. (2006). Photochemical stitching of a tubularly assembled hexabenzocoronene amphiphile by dimerization of coumarin pendants. *Journal of the American Chemical Society*, 128, 4220–4221. <https://doi.org/10.1021/ja060593z>
- Lendlein, A., Jiang, H., Jünger, O., & Langer, R. (2005). Light-induced shape-memory polymers. *Nature*, 434, 879–882. <https://doi.org/10.1038/nature03438>
- Yang, S., McCormick, J., Mamone, S., Bouchard, L.-S., & Glögl, S. (2019). Nuclear spin singlet states in photoactive molecules: from fluorescence/NMR bimodality to a bimolecular switch for spin singlet states. *Angewandte Chemie*. <https://doi.org/10.1002/anie.201814198>
- Chen, Q., Yang, Q., Gao, P., Chi, B., Nie, J., & He, Y. (2019). Photopolymerization of coumarin-containing reversible photoreversible materials based on wavelength selectivity. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 58, 2970–2975. <https://doi.org/10.1021/acs.iecr.8b05164>
- Chen, Y., & Chou, C.-F. (1995). Reversible photodimerization of coumarin derivatives dispersed in poly(vinyl acetate). *Journal of Polymer Science Part A: Polymer Chemistry*, 33, 2705–2714. <https://doi.org/10.1002/pola.1995.080331604>
- Lewis, F. D., Howard, D. K., & Oxman, J. D. (1983). Lewis acid catalysis of coumarin photodimerization. *Journal of the American Chemical Society*, 105, 3344–3345. <https://doi.org/10.1021/ja00348a069>
- Helmstetter, S., Badur, T., & Hampp, N. (2016). High-refractive quinolinone-based polymers for ophthalmic devices. *Journal of Polymer Research*, 23, 249. <https://doi.org/10.1007/s10965-016-1137-8>
- Angeli, A., Trallori, E., Carta, F., Di Cesare Mannelli, L., Ghelardini, C., & Supuran, C. T. (2018). Heterocoumarins are selective carbonic anhydrase IX and XII inhibitors with cytotoxic effects against cancer cells lines. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 9, 947–951. <https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.8b00362>
- Patel, M., McHugh, R. J., Jr., Cordova, B. C., Klabe, R. M., Bacheler, L. T., Erickson-Viitanen, S., & Rodgers, J. D. (2001). Synthesis and evaluation of quinolinones as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 11, 1943–1945. <https://doi.org/10.1002/chin.200045170>
- Hradil, P., Hlavac, J., Soural, M., Hajdich, M., Kolar, M., & Vecerova, R. (2009). 3-Hydroxy-2-phenyl-4(1H)-quinolinones as promising biologically active compounds. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 9, 696–702. <https://doi.org/10.2174/138955709788452720>
- McGuinness, B. F., Ho, K.-K., Stauffer, T. M., & Rokosz, L. L. (2010). Discovery of novel quinolinone adenosine A2B antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20, 7414–7420. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.030>

26. Lewis, F. D., Reddy, G. D., Elbert, J. E., Tillberg, B. E., Meltzer, J. A., & Kojima, M. (1991). Spectroscopy and photochemistry of 2-quinolones and their lewis acid complexes. *The Journal of Organic Chemistry*, 56, 5311–5318. <https://doi.org/10.1021/jo00018a020>
27. Paul, N., Jiang, M., Bieniek, N., Lustres, J. L. P., Li, Y., Wolscheid, N., Buckup, T., Dreuw, A., Hampp, N., & Motzkus, M. (2018). Substituting coumarins for quinolinones: altering the cycloreversion potential energy landscape. *Journal of Physical Chemistry A*, 122, 7587–7597. <https://doi.org/10.1021/acs.jpca.8b07186>
28. Bancirova, M. (2011). Sodium azide as a specific quencher of singlet oxygen during chemiluminescent detection by luminol and Cypridina luciferin analogues. *Luminescence*, 26, 685–688. <https://doi.org/10.1002/bio.1296>
29. Bodannes, R. S., & Chan, P. C. (1979). Ascorbic acid as a scavenger of singlet oxygen. *FEBS Letters*, 105, 195–196.
30. Krüger, O., & Wille, U. (2001). Oxidative cleavage of a cyclobutane pyrimidine dimer by photochemically generated nitrate radicals (NO₃•). *Organic Letters*, 3, 1455–1458. <https://doi.org/10.1021/ol0157252>
31. Baciocchi, E., Del Giacco, T., Murgia, S. M., & Sebastiani, G. V. (1987). Rate constant and mechanism for the reaction of the nitrate radical with aromatic and alkylaromatic compounds in acetonitrile. *Journal of the Chemical Society*, 16, 1246–1248.
32. Schreier, W. J., Schrader, T. E., Koller, F. O., Gilch, P., Crespo-hernández, C. E., Swaminathan, V. N., Carell, T., Zinth, W., & Kohler, B. (2007). Thymine dimerization in DNA Is an ultrafast photoreaction. *Science*, 315, 625–629.
33. Hoffman, R., Wells, P., & Morrison, H. (1971). Organic Photochemistry XII. Further studies on the mechanism of coumarin photodimerization. Observation of an unusual “heavy atom” effect. *The Journal of Organic Chemistry*, 36, 102–108. <https://doi.org/10.1021/jo00800a022>

Supplementary Information

Oxidative Formation of bis-N-Methylquinolinone from anti-head-to-head N-Methylquinolinone cyclodimer

Nikolai Bieniek,^a Christian P. Haas,^a Ulrich Tallarek,^a and Norbert Hampp^{*a}

Department of Chemistry, Philipps-Universität Marburg, Hans-Meerwein-Straße 4, 35032 Marburg, Germany.

Corresponding Author

E-Mail: hampp@uni-marburg.de

S1 General experimental procedure

Materials. 1-methylquinolin-2(1*H*)-one (99 %, abcr), azobenzene (97.0 %, Fluka), tetrabutylammonium hexafluorophosphate (99 %, Fluka), ammonium cerium (IV) nitrate (99 %, Acros Organics), benzophenone (99 %, Sigma Aldrich), 9-fluorenon (99 %, Sigma Aldrich), diphenylisobenzofuran (99 %, Sigma Aldrich), were used as received. Acetonitrile (ACN) (gradient grade, VWR) was used for photochemical reactions. Acetonitrile for analytic HPLC measurements was gradient grade (VWR), water was obtained from a Milli-Q gradient purification system (Millipore, Bedford, MA); for all other experiments solvents were of technical grade and purified by distillation prior to use.

NMR Spectroscopy. The ^1H NMR (500 MHz) and ^{13}C NMR (125 MHz) spectra were recorded at ambient temperature on a Bruker Avance 500 NMR spectrometer. The chemical shifts are reported in parts per million (ppm) relative to the solvent DMSO- d_6 (^1H NMR 2.50 ppm; ^{13}C NMR 39.52 ppm). Multiplicities are reported using the following abbreviations: s (singlet), d (doublet), t (triplet), m (multiplet).

S2 Two-dimensional flow setup

S2.1 Instrumental setup used for flow experiments

A two-dimensional flow platform, described in detail previously,^[S1,S2] was adapted for the [2+2] photocycloaddition of NMQ (**1**) in the solvent acetonitrile. The schematic flow path of the system, of which all incorporated hardware components were received from Agilent Technologies (Santa Clara, CA), is illustrated in Figure S1. A bottle of reagent solution ($[\mathbf{1}] = 10 \text{ mmol L}^{-1}$) and a bottle of acetonitrile were attached to an HPLC pump, which allowed for the precise control of the volumetric flow rate and the dilution of the reagent solution with acetonitrile. As photoreactor, FEP-tubing ($V = 2.2 \text{ mL}$, $\text{ID} = 0.5 \text{ mm}$) was coiled on a stainless-steel plate. The LED array (Neumüller Elektronik, custom made) consisting of sixteen LEDs (55 mW each) provided an emission maximum of 345 nm and was fixed 2 cm above the reactor by a 3D-printed scaffold (Figure S2). The heat was removed on the back of the LED array by a heat exchanger and between the array and reactor by air fans. For reaction analysis, an injection volume of $1.3 \mu\text{L}$ of the reaction solution was transferred by a 2-position/6-port valve to an online coupled HPLC system. For real-time process analysis with a high temporal resolution, an inline diode array detector (DAD) was used to verify the steady-state operation of the microreactor. Experimental

methods were programmed as a function of the experiment time to fully automatize parameter adjustments as well as sampling and online analysis.

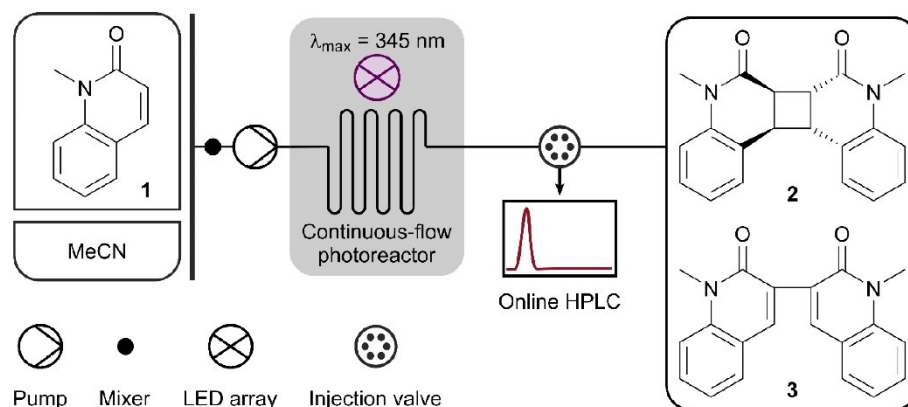


Fig S1 Schematic flow path of the employed continuous-flow system with online coupled HPLC. A solution of NMQ (1) in acetonitrile (10 mmol L^{-1}) and the pure solvent acetonitrile were mixed and pumped to a photo flow reactor which was equipped with a high-power LED array ($\lambda_{\text{max}} = 345 \text{ nm}$). The reaction output was quantified by an HPLC system which was online coupled through a 2-position/6-port valve

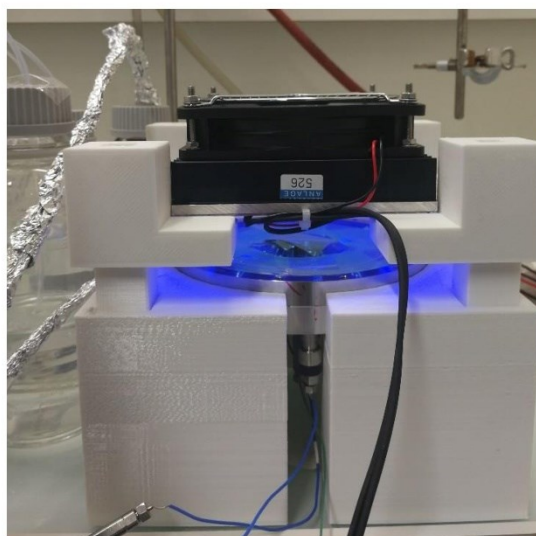


Fig S2 Photograph of the photo flow reactor setup. FEP-tubing ($V = 2.2 \text{ mL}$, $ID = 0.5 \text{ mm}$) was coiled on a stainless-steel plate which was mounted on a 3D-printed scaffold together with the LED array

To estimate the characteristics of the photo flow-reactor, the Reynolds number was determined for the highest employed flow rate (2.5 mL min^{-1}) assuming an ideal, smooth and straight

cylindrical tubing. Therefore, the fluid velocity u was calculated using the cross-sectional area of the reactor A and the volumetric flow rate Q .

$$u = \frac{Q}{A} = \frac{2.5 \text{ mL min}^{-1}}{(0.25 \text{ mm})^2 \pi} = 0.212 \text{ m s}^{-1}$$

Together with the characteristic length of the reactor tubing ($d = 0.5 \text{ mm}$) and the kinematic viscosity of acetonitrile at room temperature ($\nu = 4.484 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$) the Reynolds number is given as:

$$Re = \frac{u d}{\nu} = \frac{0.212 \text{ m s}^{-1} \cdot 0.5 \cdot 10^{-3} \text{ m}}{4.484 \cdot 10^{-7} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}} = 236$$

Considering this low Reynolds number ($Re \ll 2300$), laminar flow is dominating in the reactor. An estimate of the reactor's Bodenstein number Bo for an ideal tubular reactor is obtained using the velocity u and the reactor length L (11.2 m):

$$Bo = \frac{u L}{D_a}$$

The axial dispersion coefficient D_a can be expressed with the Taylor dispersion term for laminar flow regimes.

$$D_a = D_m + \frac{u^2 \left(\frac{d}{2}\right)^2}{48 D_m}$$

With a typical molecular diffusion coefficient of $D_m \sim 1 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ for analytes in liquids, the axial dispersion coefficient can be estimated as $0.0585 \text{ m}^2 \text{ s}^{-1}$ resulting in an estimate of the Bodenstein number of $Bo \sim 40.6$.

The chromatographic separation process of the online coupled analytical HPLC system was run isocratically in 5 min cycles with water/acetonitrile 60:40 (v/v) at 40 °C on a monolithic separation column (C18 Chromolith High Resolution; RP 18-e, 100–4.6 mm) from Merck KGaA (Darmstadt, Germany). This allowed for baseline-separation of reactant NMQ (**1**), main product NMQ-dimer (**2**), and the side product *bis*-NMQ (**3**). The NMQ-dimer (**2**) was identified as the main product. Other isomeric dimers could be detected only in traces. For quantification of the reaction outcomes, the HPLC system was externally calibrated. The calibration curves (Figure S3) of NMQ

(1), the NMQ-dimer (2), and the side product *bis*-NMQ (3) all show linear behavior in the calibrated range.

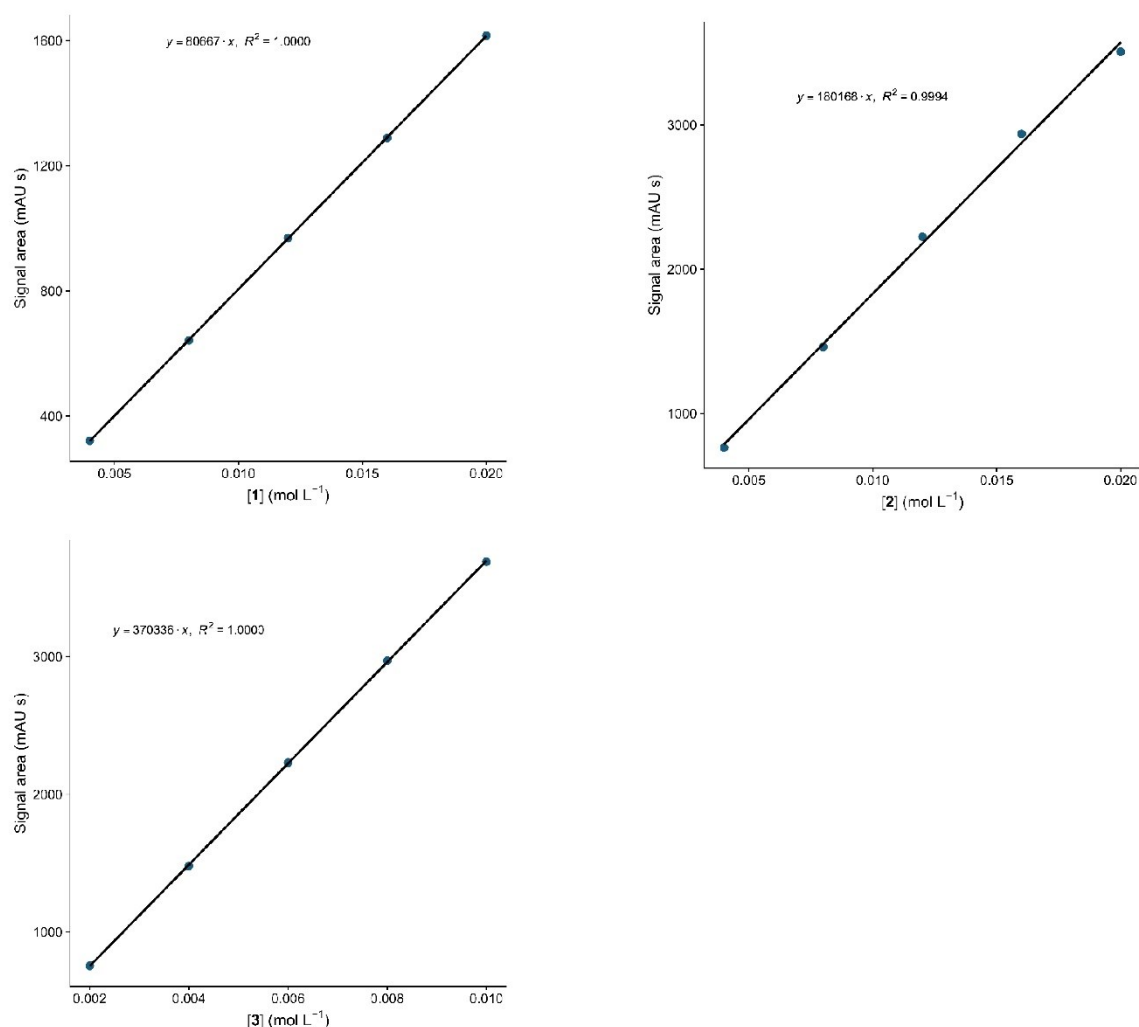


Fig S3 Calibration curves of the different substrates at the detection wavelength of 293 nm. (upper row, left): NMQ (1), (upper row, right) NMQ-dimer (2), (lower row, left) *bis*-NMQ (3)

S2.2 Reaction time screening

Making multiple reaction times accessible using batch processes is often troublesome and labor-intensive.[S3] Continuous-flow chemistry not only offers approaches to automatize these processes.[S4–S6] For photochemical applications, it moreover offers additional advantages such as efficient and homogeneous irradiation due to short irradiation path lengths in photo flow

microreactors as well as improved reproducibilities and increased reaction control resulting from discrete reaction time distributions.[S7,S8] The typical workflow of the continuous-flow experiments of this work is illustrated in Figure S4. The continuous-flow system was programmed to automatically adjust the volumetric flow rates in step changes in the range of 0.025–2.5 mL min⁻¹ (Figure S4a). With the reactor volume of 2.2 mL, reaction times of 53 s up to ~90 min were made accessible. As soon as the microreactor reached the steady-state, the injection valve was switched twice in a five-minute interval for reaction analysis (as indicated by the dotted lines in Figure S4a). The resulting chromatogram (Figure S4b) highlights the high reproducibility and precision of the system since both injections barely deviate from each other. All signals of the obtained chromatograms were integrated and converted in concentrations using the calibration factors of Figure S3.

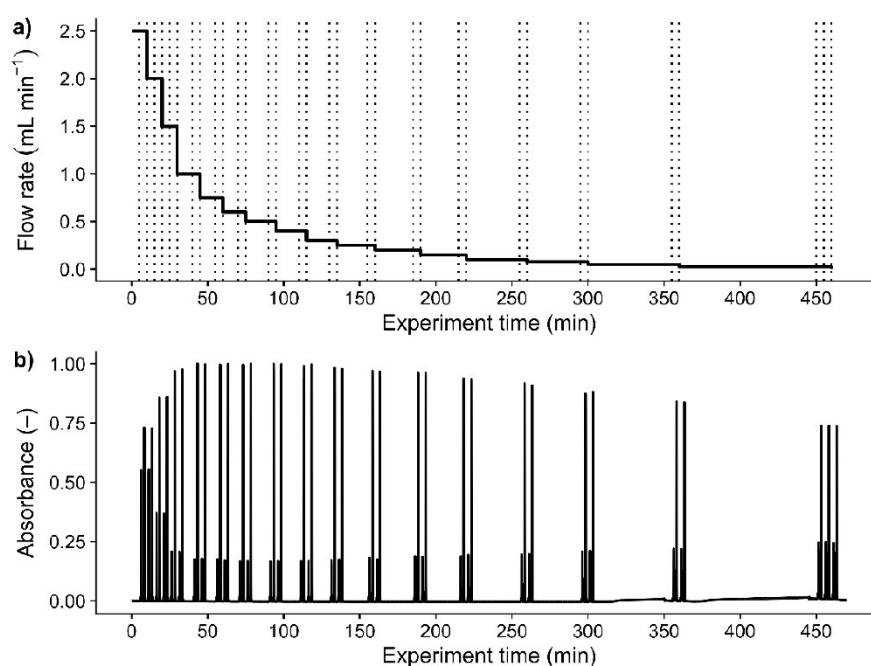
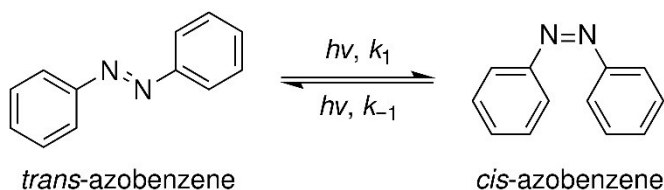


Fig S4 Typical workflow of the reaction time screenings. **a)** Programmed flow rate step changes to make multiple reaction times accessible. When the photo flow microreactor reached steady-state operation, the injection valve was switched for online HPLC analysis (indicated by dotted lines). **b)** Typical chromatogram obtained by the online HPLC system. Each set of signals characterizes the reaction outcome of the adjusted reaction time. For each reaction time, two chromatograms were taken, highlighting the precision and reproducibility of the employed system.

S2.3 Chemical actinometry

The *cis/trans*-isomerization of azobenzene was used as a chemical actinometer (Scheme S1). It is regarded as one of the most reliable and standard actinometers since no degradation takes place at prolonged reaction times and *trans*-azobenzene is commercially available in high purities.[S9]



Scheme S1 Photochemical *cis/trans*-isomerization of azobenzene used as chemical actinometer

The IUPAC report specifies this actinometer for the wavelength range of 230–460 nm with constant quantum yields of Φ (*trans* → *cis*) = 0.14 and Φ (*cis* → *trans*) = 0.48.[S10] However, recently it was found that the quantum yields of the isomerization strongly depend on which electronic state is excited ($\pi \rightarrow \pi^*$ or $n \rightarrow \pi^*$).[S11] In this work, the *trans* → *cis* isomerization of azobenzene in the solvent methanol was investigated with the above described experimental setup. For the employed light source with an emission maximum of 345 nm, both sources, fortunately, agree in reporting a quantum yield of 0.14. Typically, actinometry with azobenzene is performed using UV-Vis absorption spectroscopy for quantification since the absorption spectra of the two isomers differ significantly (Figure S5).

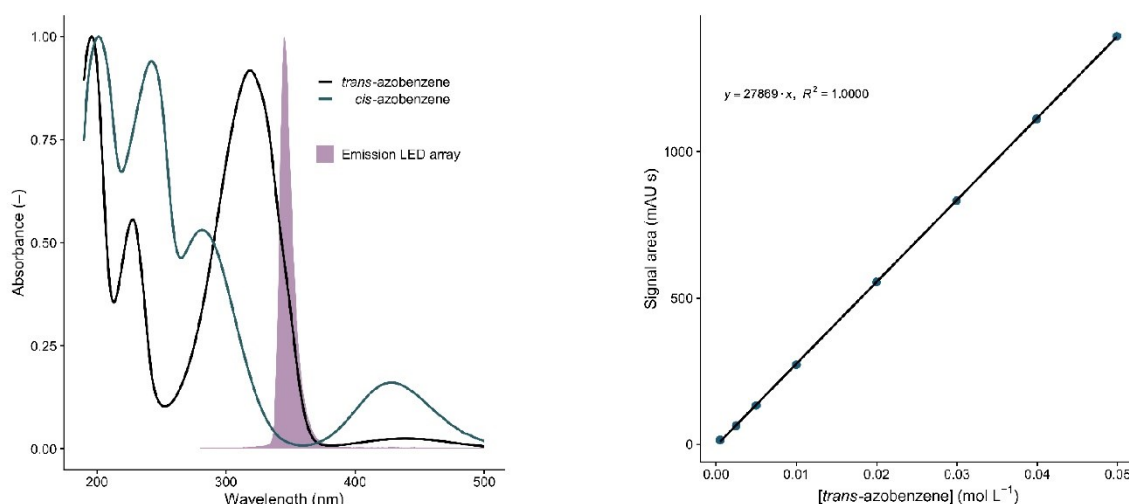


Fig S5 (left) UV/vis-spectra of *trans*- and *cis*-azobenzene together with the emission spectrum of the here employed LED array. (right) Calibration curve of *trans*-azobenzene at the detection wavelength of 438 nm.

In this work, the continuous-flow system was used for the isomerization reaction and the online HPLC for quantification. Therefore, the HPLC pump in front of the photo flow reactor was equipped with a bottle of *trans*-azobenzene (50 mmol L⁻¹) in methanol and a bottle of the solvent methanol, to dilute the azobenzene solution if desired. The other parts of the setup remained untouched compared to the reaction time screenings (Figure S1). External calibration of *trans*-azobenzene confirmed a linear correlation between the concentration [*trans*-azobenzene] and the obtained HPLC signal. The calibration of *cis*-azobenzene was done indirectly using the concentrations of *trans*-azobenzene after photoisomerization and considering the mass balance with no side reactions taking place. To determine the number of photons irradiated on the photoreactor per time, the system was programmed to systematically screen reaction times (similar to Figure S4) for increasing starting concentrations of *trans*-azobenzene. The results are illustrated in Figure S6 where the obtained concentration of *cis*-azobenzene ([*cis*-azobenzene]) is plotted as a function of the reaction time for three different starting concentrations of *trans*-azobenzene ([*trans*-azobenzene]₀). With increasing [*trans*-azobenzene]₀ more and more data points lie on a straight line with the origin of the graph. This means, that for low reaction times, the reaction is exclusively photon-limited and consequently, that all photons entering the photo flow reactor are absorbed. Moreover, the equilibration concentration of *cis*-azobenzene almost reaches the starting concentration of *trans*-azobenzene which means that the *trans* → *cis* isomerization completely dominates the *cis* → *trans* isomerization. Figure S5 explains this observation since *cis*-azobenzene shows a distinguished absorption minimum for almost the whole emission spectrum of the employed LED array while *trans*-azobenzene exhibits significant absorption.

These observations allow to drastically simplify the interpretation of the experimental data. The slope of the straight line serves as zeroth order reaction constant ($k = 4.61 \text{ mmol L}^{-1} \text{ min}^{-1} = 7.68 \cdot 10^{-5} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}$). Together with the reactor volume ($V = 2.2 \cdot 10^{-3} \text{ L}$), the quantum yield of the *trans* → *cis* isomerization ($\Phi(\text{trans} \rightarrow \text{cis}) = 0.14$), the mean photon energy ($E_{345\text{nm}} = 5.76 \cdot 10^{-19} \text{ J}$), and the Avogadro constant N_0 the spectral power entering the photo flow reactor can be calculated.

$$P_{\text{spectral}} = \frac{k N_0 V E_{345\text{nm}}}{\Phi(\text{trans} \rightarrow \text{cis})} = 0.42 \text{ W}$$

This result is in line with the spectral output specified by the vendor of the LED array which is given as 0.88 W. Approximately half of the irradiated photons from the LED array therefore hit the photo flow-reactor.

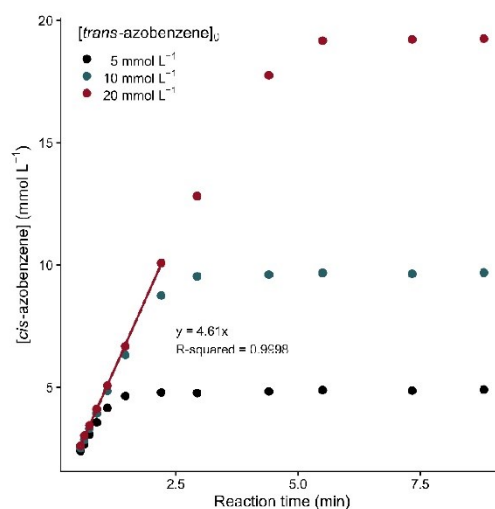


Fig S6 Results of the actinometric measurements. The resulting *cis*-azobenzene concentration is plotted as a function of the reaction time. The start concentration of *trans*-azobenzene was increased until total absorption could be observed and the reaction follows a zeroth order rate law

S2.4 Determination of the quantum yield for dimerization

To investigate its influence on the [2+2]-cycloaddition kinetics, we performed time-resolved experiments altering the initial concentration of NMQ (**1**) (Figure S7). Following the proposed

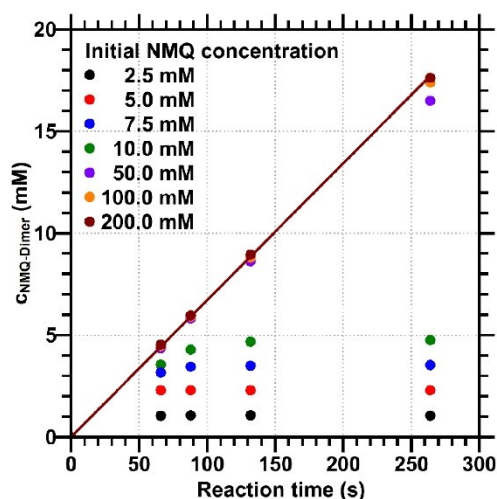


Fig S7 Dependence between initial NMQ (**1**) concentration and product formation

second-order kinetics, the degree of conversion increases with higher initial NMQ (**1**)-concentration, thus being limited by the diffusion rates.. At higher concentrations (50.0 mM – 200 mM) the initial gradient of the plot dimer-concentration vs. reaction time, namely the rate constant, does not show any dependency on the initial NMQ (**1**) concentration. The reaction is now limited by the number of available photons passing the reactor's volume, therefore the concentration of ³NMQ can be considered as constant. Hence, at higher initial NMQ (**1**)-concentration the reaction follows pseudo-first-order kinetics, the rate constant being determined as $k_1 = 6.71 \cdot 10^{-2} \frac{\text{mmol}}{\text{L} \cdot \text{s}}$. To calculate the reaction's quantum yield $\Phi_{Dim.}$, we performed chemical actinometry utilizing the *cis/trans*-isomerization of azobenzene as a reference. Using the rate constant k_1 and the number of photons N_{Photo} , we determined $\Phi_{Dim.}$ as 0.13, which is by three orders of magnitude higher than the corresponding value for coumarin ($\Phi_{Dim} = 0.44 \cdot 10^{-3}$, 0.3 M in ACN).[S12] Due to distinct spin-orbit coupling, the NMQ (**1**) shows a higher intersystem crossing yield ($\Phi_{isc} = 0.2$ in Acetonitrile) compared to coumarin ($\Phi_{isc} = 0.02$ in Acetonitrile), increasing the dimerization yield for the lactam species.[S13–S15]

S2.5 Investigation of *bis*-NMQ (**3**) formation.

We tested a set of different reaction conditions towards the formation of *bis*-NMQ (**3**). The reaction solution was purged with argon or oxygen respectively prior to use. Additionally, we changed the solvent from acetonitrile to methanol and added ascorbic acid as a singlet oxygen scavenger. The results are presented in Figure S8. It is noteworthy that after already 90 minutes of irradiation, approximately 9 % in methanol and 7 % in acetonitrile of the total NMQ quantity can be attributed to *bis*-NMQ (**3**). Promising results regarding suppression of the side reaction can be achieved by purging the reaction solution with inert argon gas or by adding ascorbic acid as an oxygen scavenging agent. An additional oxygen purge increases *bis*-NMQ (**3**) formation (Figure S9, blue dataset). After an initial very rapid decrease of NMQ (**1**) concentration without any side products, an opposite course can be observed (up until approximately 800 s) followed by an NMQ (**1**) consumption again. A possible explanation for this behavior could be a proceeding photo-ene reaction.[S16] However, the results presented indicate an influence of oxygen on the formation of the *bis*-NMQ (**3**). Especially the measured series with added ascorbic acid demonstrates this, as the experimental data show an increase of its concentration after approximately 20 minutes of pure cycloaddition as soon as the oxygen scavenger is fully consumed up. We also performed the reaction in a RAYONET-type batch reactor (core wavelength $\lambda = 350$ nm) and observed the same behavior under standard conditions. Degassing the solution before irradiation by three freeze-pump-thaw cycles resulted in the full conversion of NMQ (**1**) to the desired product NMQ-

dimer (2). After 8 days of light impact, neither the formation of the *bis*-NMQ (3) nor an equilibrium between NMQ (1) and NMQ-dimer (2) was observed. These results indicate a disadvantage of

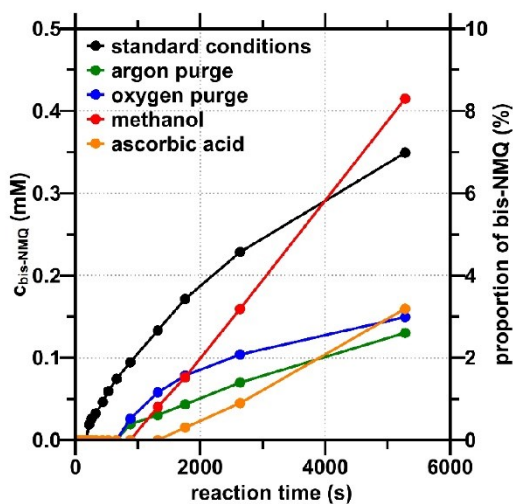


Fig S8 *bis*-NMQ (3) concentration and proportion of the overall NMQ-species during reaction progress

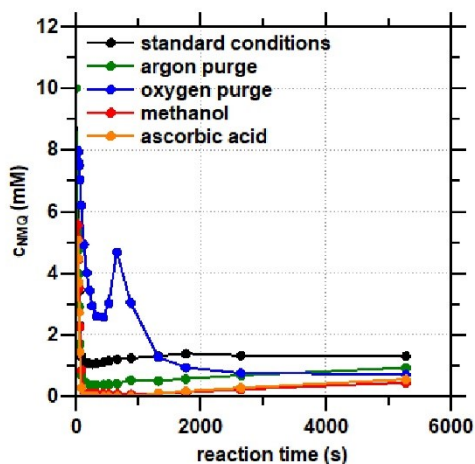


Fig S9 Comparison of NMQ (1) concentration during irradiation with 345 nm light. The spike in the blue curve is due to an additional oxygen flush at 800 s.

the widely used FEP-tubing in photo-flow chemistry.[S17–S19] The high oxygen permeability was investigated in several studies and has to be taken into account when planning experiments in flow-reactors that show sensitivity against oxidation.[S20,S21]

S3: *bis*-NMQ analytics

S3.1 NMR-spectroscopy

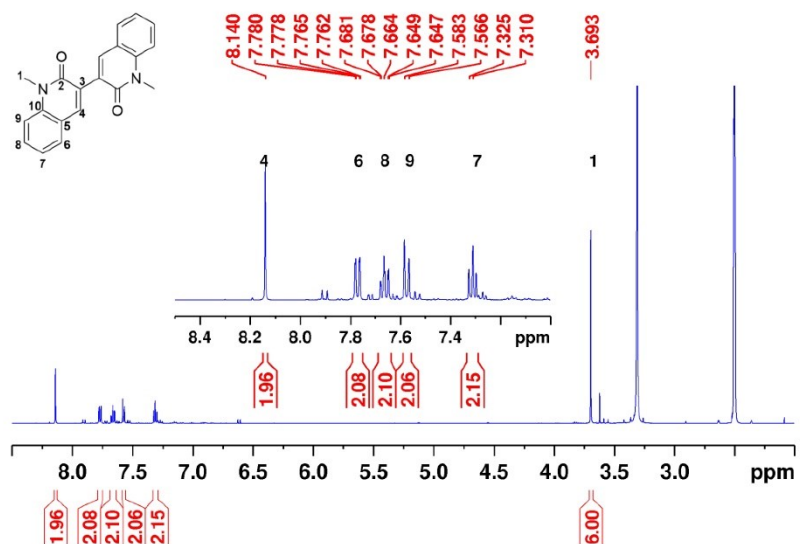


Fig S10 ¹H-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (3)

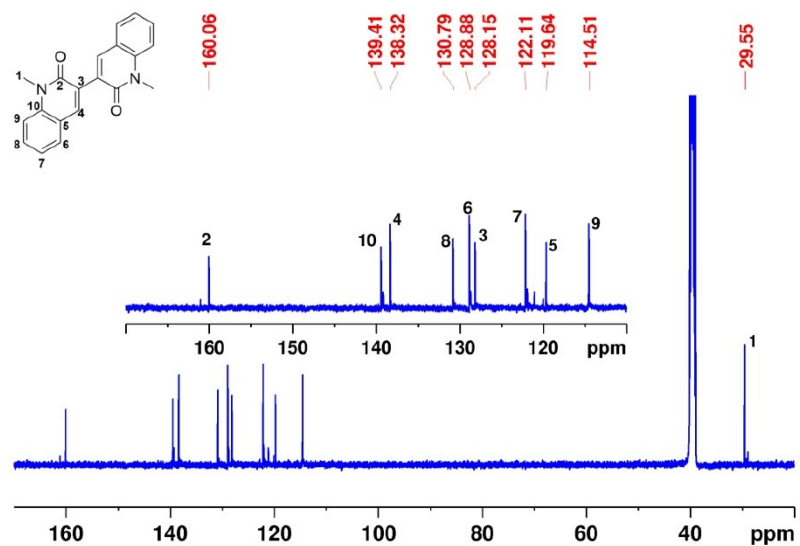


Fig S11 ¹³C-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (3)

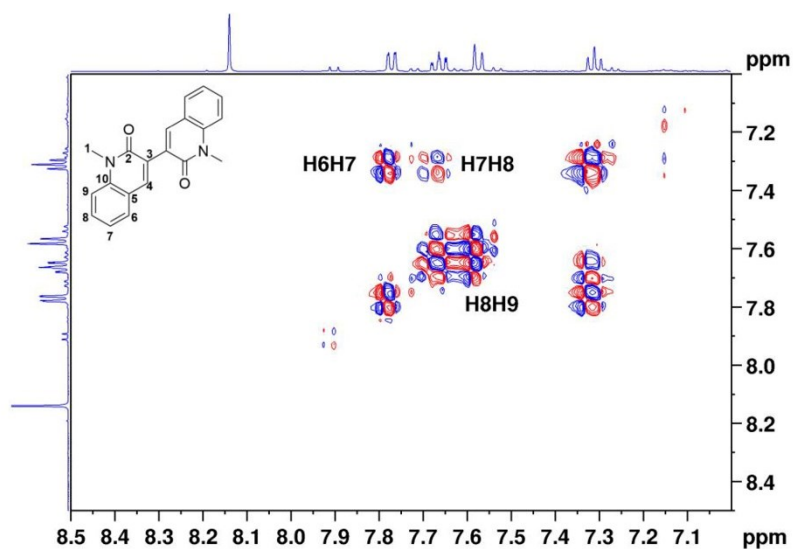


Fig S12 COSY-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (3)

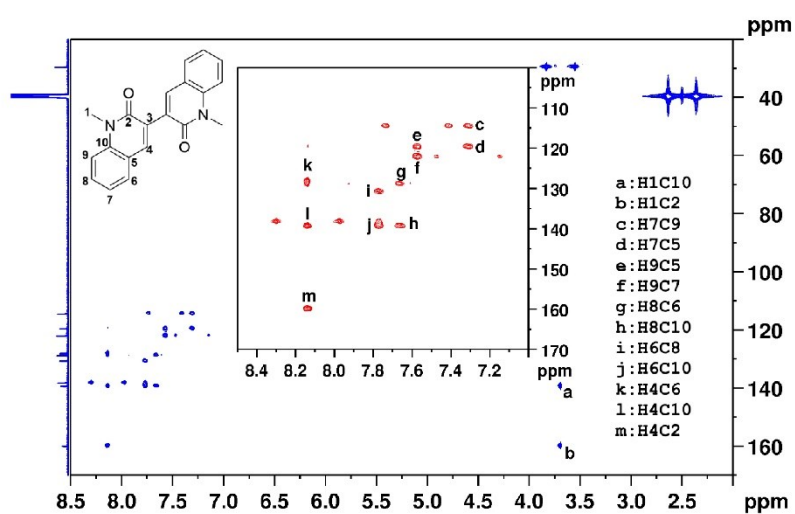


Fig S13 HMBC-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (3)

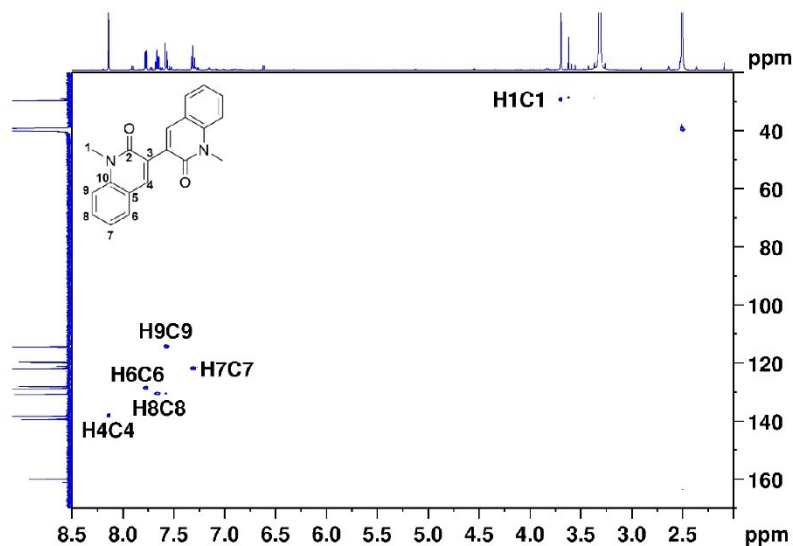


Fig S14 HSQC-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (**3**)

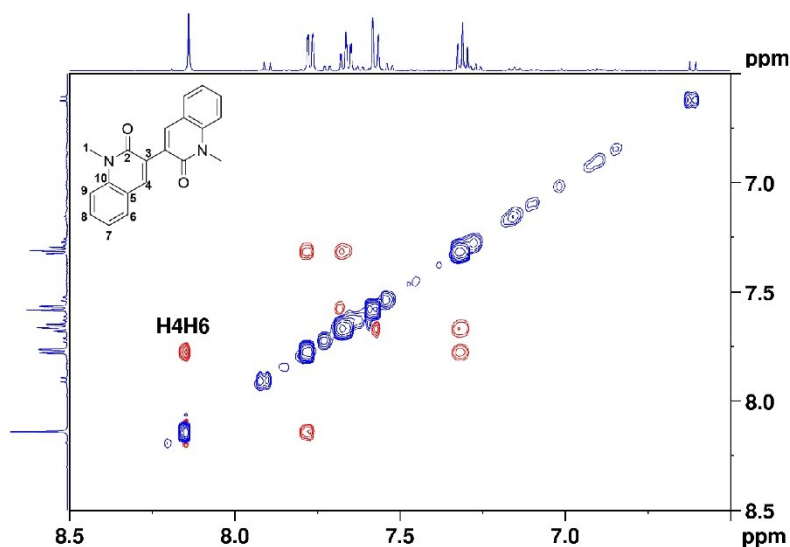


Fig S15 NOESY-NMR spectrum of the isolated *bis*-NMQ (**3**)

Using NMR spectroscopy, the molecular structure of the 3-3'-linked *bis*-NMQ (**3**) could be identified. The obtained ^1H -NMR spectrum shows significant differences compared to that of its 4-4'-linked derivative, which can be found in the literature, most important being the highfield shift of proton 4 to 8.2 ppm.[S22] This shift is in accordance to NMR spectra simulations based on

linear additivity by Chemdraw. Furthermore, a coupling between the protons 4 and 6 in the NOESY-NMR can be observed. This signal should not occur in the 4,4'-linked *bis*-NMQ as, due to the torsion of approximately 75 ° between the two moieties, the distance between the according protons would be too high for a nuclear Overhauser coupling.

S3.2 UV-Vis spectroscopy of *bis*-NMQ and determination of extinction coefficient

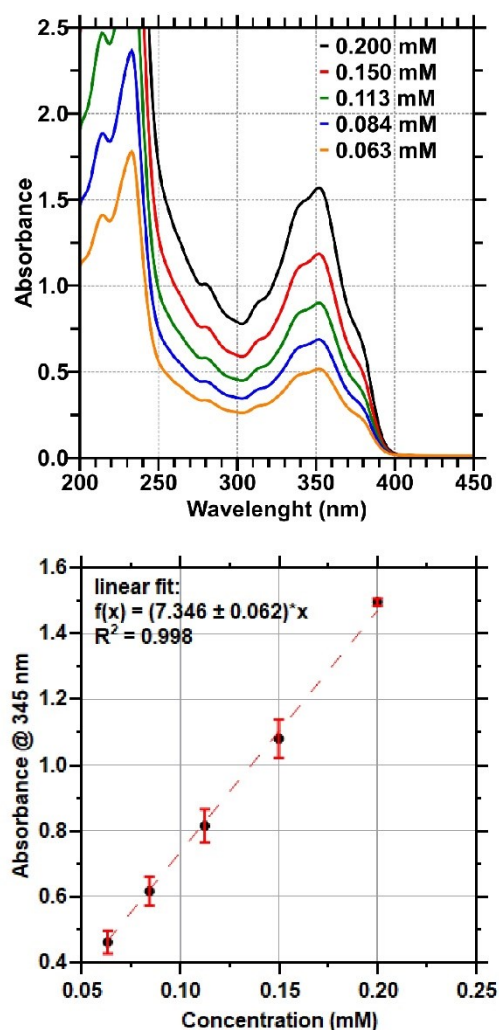


Fig S16 (top) UV/Vis-spectra of the isolated *bis*-NMQ (3) in ACN. Dilution series for the determination of the absorption coefficient at 345nm. (bottom) Determination of the molar absorption coefficient of *bis*-NMQ (3) at 345 nm in acetonitrile. The linear fit gives $\epsilon_{345 \text{ nm}} = 7346 \frac{\text{L}}{\text{mol} \cdot \text{cm}^{-1}}$.

S4 Preparation of *anti*-head-to-head NMQ-dimer for control experiments

795.5 mg (4.99 mmol) of NMQ (**1**) were dissolved in 250 mL acetonitrile to give a 0.02 M solution. The solution was degassed using three freeze-pump-thaw cycles and placed into the Rayonet-type photoreactor under inert conditions. After five days the reaction was completed. The solvent was evaporated and the crude product was recrystallized from methanol to give 760.0 mg (2.39 mmol, 96 %) of the pure NMQ-dimer (**2**) as a colorless solid. ¹H-NMR (500 MHz, dimethyl sulfoxide-*d*₆): δ /ppm = 7.32-7.29 (*m*, 2H, H_{ar}), 7.15 (*d*, ³J = 8.39 Hz, 2H, H_{ar}), 7.01 (*td*, J = 7.46 Hz, 1.13 Hz, 2H, H_{ar}), 6.89 (*dd*, J = 7.46 Hz, 1.56 Hz, 2H, H_{ar}), 3.83 (*m*, 2H, H_{cyclobutane}), 3.54 (*m*, 2H, H_{cyclobutane}), 3.36 (*s*, 6H, CH₃). ¹³C-NMR (125 MHz, dimethyl sulfoxide-*d*₆): δ /ppm = 168.29 (C_{carbonyl}), 139.29 (C_{ar}), 128.16 (C_{ar}), 127.48 (C_{ar}), 123.44 (C_{ar}), 122.85 (C_{ar}), 115.20 (C_{ar}), 43.29 (C_{cyclobutane}), 42.76 (C_{cyclobutane}), 29.26 (C_{aliphatic}). HRMS (APCI+) *m/z* = calc. (M + H⁺) 319.1441, found: 319.1436.

S5 Cyclic voltammetry

The NMQ species were studied by cyclic voltammetry as solutions in acetonitrile (*c* = 3.0 mM). Tetrabutylammonium hexafluorophosphate was added in order to improve the solutions conductivity (*c* = 0.1 M). The reaction cell consisted of a 3 mm diameter glassy carbon working electrode, a platinum wire as the counter electrode and a silver/silverchloride reference electrode. The Potentiostat/Galvanostat Model 273 A (EG&G Princeton Applied Research) was used to record the voltammograms. Acetonitrile was dried over calcium hydride and distilled before use. The reactions were carried out at ambient temperature and the solutions were degassed by purging with inert argon gas. The cyclic voltammograms were recorded in a potential range between -1.5 V → 2.5 V vs. Ag/AgCl with a scan rate of 400 mV/s, starting at low potentials.

S6 Determination of rate constants for singlet oxygen sensitization

The potential of the three NMQ species to sensitize dissolved oxygen into its reactive singlet form upon irradiation with 340 nm light was investigated. In a typical experiment, the species were irradiated in presence of a singlet oxygen trapping agent, namely diphenylisobenzofuran (DPBF), which is known to be a selective indicator for the presence of singlet oxygen in acetonitrile.[S23–S25] Solutions containing 0.05 mM DPBF and 0.5 mM of either Benzophenone or 9-Fluorenon as reference sensitizer or respectively 0.5 mM of NMQ (**1**), NMQ-dimer (**2**), and *bis*-NMQ (**3**) were irradiated with a 340 nm LED (M340L4, Thorlabs) for a given time interval. 2 mL of the solutions were placed in a quartz glass cell with a pathlength of 10 mm equipped with a magnetic stirring bar. The proceeding reaction was studied by UV/Vis-spectroscopy on a Model

Lambda 35 (Perkin Elmer) against pure acetonitrile as reference. Photobleaching of DPBF induced by singlet oxygen was monitored following the decreasing absorption band at 410 nm ($\epsilon_{410\text{ nm}}^{DPBF; ACN} = 17597 \frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}}$). The results are presented in Figure S17.

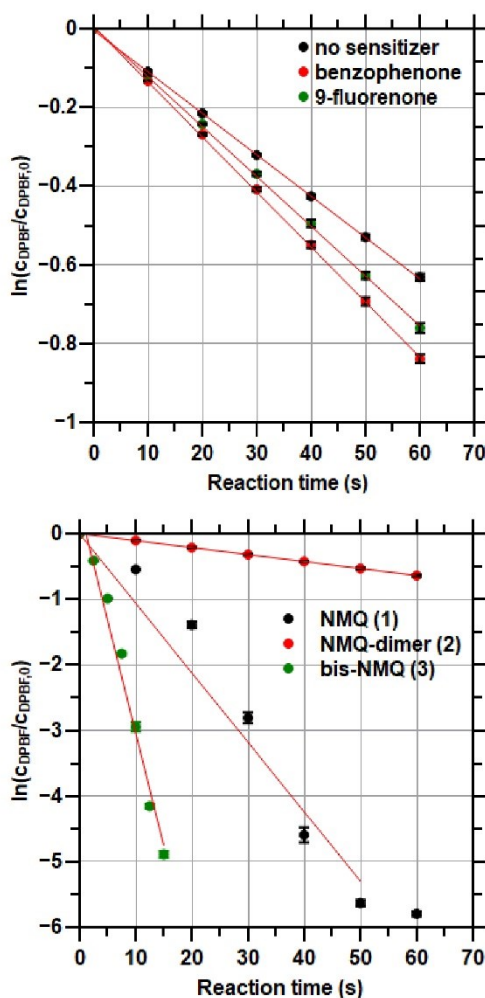


Fig S17: (top) kinetic plot of the photobleaching of DPBF without singlet oxygen sensitizer, reference sensitizers benzophenone and 9-fluorenone. (bottom) kinetic plot of photobleaching of DPBF with the three investigated NMQ species. (Error bars in most cases are smaller than the symbols.)

As can be derived from the first-order kinetic plots, both NMQ (1) and *bis*-NMQ (3) are potential sensitizers for singlet oxygen. All experiments were carried out under the same conditions, thus

we can expect the obtained data to be comparative with the experiments carried out with commercial sensitizers as benzophenone and 9-fluorenone. As the kinetic plots neglect the absorption of the corresponding structures at the exciting wavelength, we calculated the quantum yields for singlet oxygen sensitizing Φ_{sens} , the results being presented in Table S1.

Table S1 Quantum yields for singlet oxygen sensitizing of the investigated structures

	DPBF	Benzo-phenone	9-Fluorenone	NMQ (1)	NMQ-dimer (2)	<i>bis</i> -NMQ (3)
Φ_{sens}	0.11	0.12	0.12	0.13	0.11	0.38

NMQ (1) and the NMQ-dimer (2) show sensitizing activity on the same order of magnitude of the reference sensitizers, but *bis*-NMQ (3) sensitizes oxygen with an increased quantum yield of approximately factor three, i.e. it is a very effective sensitizer for singlet oxygen generation. The results presented underline the importance of oxygen free conditions when performing photochemical experiments with the considered class of quinolinones as especially the unsaturated forms NMQ (1) and *bis*-NMQ (3).

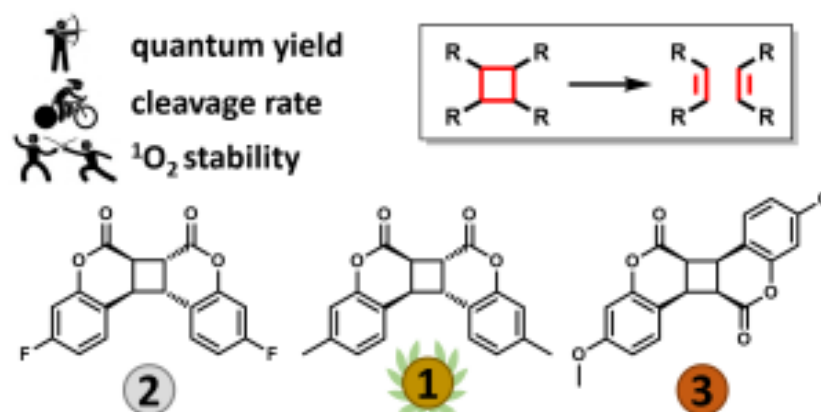
References

- [S1] C.P. Haas, T. Müllner, R. Kohns, D. Enke, U. Tallarek, High-performance monoliths in heterogeneous catalysis with single-phase liquid flow, *React. Chem. Eng.* 2 (2017) 498–511. <https://doi.org/10.1039/c7re00042a>.
- [S2] C.P. Haas, T. Roider, R.W. Hoffmann, U. Tallarek, Light as a reaction parameter-systematic wavelength screening in photochemical synthesis, *React. Chem. Eng.* 4 (2019) 1912–1916. <https://doi.org/10.1039/c9re00339h>.
- [S3] S. V. Ley, The Engineering of Chemical Synthesis: Humans and Machines Working in Harmony, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 57 (2018) 5182–5183. <https://doi.org/10.1002/anie.201802383>.
- [S4] J.S. Moore, K.F. Jensen, Batch kinetics in flow: Online IR analysis and continuous control, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 53 (2014) 470–473. <https://doi.org/10.1002/anie.201306468>.
- [S5] M.B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P.H. Seeberger, The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry, *Chem. Rev.* 117 (2017) 11796–11893. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183>.
- [S6] C.P. Haas, U. Tallarek, Kinetics Studies on a Multicomponent Knoevenagel–Michael Domino Reaction by an Automated Flow Reactor, *ChemistryOpen*. 8 (2019) 606–614. <https://doi.org/10.1002/open.201900124>.
- [S7] D. Cambié, C. Bottecchia, N.J.W. Straathof, V. Hessel, T. Noël, Applications of Continuous-Flow Photochemistry in Organic Synthesis, Material Science, and Water Treatment, *Chem. Rev.* 116 (2016) 10276–10341. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00707>.
- [S8] C.W. Coley, M. Abolhasani, H. Lin, K.F. Jensen, Material-Efficient Microfluidic Platform for Exploratory Studies of Visible-Light Photoredox Catalysis, *Angew. Chemie - Int. Ed.* 56 (2017) 9847–9850. <https://doi.org/10.1002/anie.201705148>.
- [S9] H.J. Kuhn, S.E. Braslavsky, R. Schmidt, Chemical actinometry (IUPAC Technical Report), *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 2105–2146. <https://doi.org/10.1351/pac200476122105>.
- [S10] H.J. Kuhn, S.E. Braslavsky, R. Schmidt, Chemical actinometry (IUPAC technical report), *Pure Appl. Chem.* 76 (2004) 2105–2146. <https://doi.org/10.1351/pac200476122105>.

- [S11] V. Ladányi, P. Dvořák, J. Al Anshori, L. Vetráková, J. Wirz, D. Heger, Azobenzene Photoisomerization Quantum Yields in Methanol Redetermined, *Photochem. Photobiol. Sci.* (2017) 1757–1761. <https://doi.org/10.1039/C7PP00315C>.
- [S12] R. Hoffman, P. Wells, H. Morrison, Organic photochemistry. XII. Further studies on the mechanism of coumarin photodimerization, observation of an unusual “heavy atom” effect, *J. Org. Chem.* 36 (1971) 102–108. <https://doi.org/10.1021/jo00800a022>.
- [S13] H. Görner, T. Wolff, Lewis-acid-catalyzed Photodimerization of Coumarins and N -methyl-2-quinolone, *Photochem. Photobiol.* 84 (2008) 1224–1230. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.2008.00339.x>.
- [S14] T. Wolff, H. Görner, Photodimerization of coumarin revisited: Effects of solvent polarity on the triplet reactivity and product pattern, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 6 (2004) 368. <https://doi.org/10.1039/b312335a>.
- [S15] M. Baba, Intersystem crossing in the $1n\pi^*$ and $1\pi\pi^*$ states, *J. Phys. Chem. A.* 115 (2011) 9514–9519. <https://doi.org/10.1021/jp111892y>.
- [S16] D.J. Semin, P.C. Winkler, K.L. Rowlen, Psoralen-Olefin Photoproducts: First observation of a photo-ene reaction, *Photochem. Photobiol.* 60 (1994) 185–195.
- [S17] V.K. Aggarwal, G. Fang, C.G. Kokotos, J. Richardson, M.G. Unthank, A practical synthesis of a [2.2.1] bicyclic chiral sulfide for asymmetric transformations, *Tetrahedron.* 62 (2006) 11297–11303. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.06.044>.
- [S18] Y.S.M. Vaske, M.E. Mahoney, J.P. Konopelski, D.L. Rogow, W.J. McDonald, Enantiomerically pure trans - β -lactams from α -amino acids via compact fluorescent light (CFL) continuous-flow photolysis, *J. Am. Chem. Soc.* 132 (2010) 11379–11385. <https://doi.org/10.1021/ja1050023>.
- [S19] S. Bachollet, K. Terao, S. Aida, Y. Nishiyama, K. Kakiuchi, M. Oelgemöller, Microflow photochemistry: UVC-induced [2 + 2]-photoadditions to furanone in a microcapillary reactor, *Beilstein J. Org. Chem.* 9 (2013) 2015–2021. <https://doi.org/10.3762/bjoc.9.237>.
- [S20] R.A. Pasternak, G.L. Burns, J. Heller, Diffusion and Solubility of Simple Gases through a Copolymer of Hexafluoropropylene and Tetrafluoroethylene, *Macromolecules.* 4 (1971) 470–475. <https://doi.org/10.1021/ma60022a022>.

- [S21] D.J. Tamowski, E.J. Bekos, C. Korzeniewski, Oxygen Transport Characteristics of Refunctionalized Fluoropolymeric Membranes and their Application in the Design of Biosensors Based upon the Clark-Type Oxygen Probe, *Anal. Chem.* 67 (1995) 1546–1552. <https://doi.org/10.1021/ac00105a012>.
- [S22] J. Hashim, T.N. Glasnov, J.M. Kremsner, C.O. Kappe, Symmetrical bisquinolones via metal-catalyzed cross-coupling and homocoupling reactions, *J. Org. Chem.* 71 (2006) 1707–1710. <https://doi.org/10.1021/jo052283p>.
- [S23] R.H. Young, D. Brewer, R.A. Keller, The Determination of Rate Constants of Reaction and Lifetimes of Singlet Oxygen in Solution by a Flash Photolysis Technique, *J. Am. Chem. Soc.* 2 (1973) 375–379. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines> (accessed April 7, 2021).
- [S24] K. Żamojć, M. Zdrowowicz, P.B. Rudnicki-Velasquez, K. Krzymiński, B. Zaborowski, P. Niedziałkowski, D. Jacewicz, L. Chmurzyński, The development of 1,3-diphenylisobenzofuran as a highly selective probe for the detection and quantitative determination of hydrogen peroxide, *Free Radic. Res.* 51 (2017) 38–46. <https://doi.org/10.1080/10715762.2016.1262541>.
- [S25] A. Farmilo, F. Wilkinson, on the Mechanism of Quenching of Singlet Oxygen in Solution, *Photochem. Photobiol.* 18 (1973) 447–450. <https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1973.tb06448.x>.

9.3 Cycloreversion performance of coumarin and hetero-coumarin dimers under aerobic conditions: unexpected behavior triggered by UV-A light



N. Bieniek, S. Inacker, N. Hampp

Physical Chemistry Chemical Physics, (2021) preprinted manuscript

DOI: 10.1039/d1cp01919h

Kurzzusammenfassung und Darstellung der Eigenleistung

Die photochemische Cycloreversion sowie die oxidative Cyclobutanspaltung von zwölf Dimeren, deren Strukturen sich vom Coumarin ableiten, wurden im Rahmen dieser Studie untersucht. Zwei Dimere zeigten dabei eine unerwartet hohe Quantenausbeute der photochemisch induzierten Cycloreversion, was durch eine hohe Ringspannung des Cyclobutans erklärt wird. Das Einbringen elektronenschiebender Substituenten führt zu einer Absenkung des Oxidationspotentials der Dimere, wodurch diese anfällig gegenüber der Oxidation durch Singulett-Sauerstoff werden. Diese Eigenschaft disqualifiziert methoxy-substituierte Verbindungen für das Implementieren in einer Anwendung. Das Einbringen der aktiven Gruppe via C-C-Bindung bietet sich stattdessen an, da das entsprechende Modellsystem dieser Arbeit erhöhte Stabilität und eine solide photochemische Performance zeigt.

Alle Experimente und Analysen wurden von mir persönlich durchgeführt. Sebastian Inacker synthetisierte und isolierte bisher unbekannte Dimere. Die Interpretation der Ergebnisse wurde von mir durchgeführt und von Sebastian Inacker unterstützt. Prof. Dr. Hampp betreute und leitete die Studie

* Das Abbilden des folgenden Manuskripts benötigt gemäß den Richtlinien des Verlages Royal Society of Chemistry keine Lizenz.



Cite this: DOI: 10.1039/d1cp01919h

Cycloreversion performance of coumarin and hetero-coumarin dimers under aerobic conditions: unexpected behavior triggered by UV-A light†

Nikolai Bieniek,[†] Sebastian Inacker[†] and Norbert Hampf[†]*

Photochemical [2+2]-cycloadditions of coumarin-like monomers are the textbook paradigms of photo-formation and photo-cleavage reactions. The electronic conjugation length of monomers and dimers is quite different which results in almost fully separated UV/Vis absorption bands in the UV-A and UV-C. This feature enables the selective light-controlled conversion between monomeric and dimeric forms by the choice of the appropriate wavelengths. Several applications are based on this kind of reversible photo linker without absorption in the visible range. But which is the best molecule from the coumarin family for such an application? Within this study, we compared the photochemical cleavage behavior of twelve coumarin-type cyclobutane dimers. In particular, the influence of isomer structure and substitution pattern was studied. Two dimers with an unexpected high quantum yield for cyclobutane cleavage were identified. This behavior is explained through the differing ring strain of the cyclobutane moiety. Electron donating substitutions of the framework, e.g. with a methoxy function (+M-effect), leads to a decreased oxidation potential, making the dimers sensitive towards oxidative dimer splitting. This result disqualifies coumarins, e.g. attached to a polymer backbone via an ether bond, often in the 7-position, because of their instabilities and side reactions in an aerobic environment. The methylated dimers (+I-effect) show excellent stability towards this undesired side reaction as well as a high cleavage efficiency upon irradiation with 265 nm. All twelve investigated dimers are ranked for their quantum efficiency and rate constant for cleavage at 265 nm, as well as their oxygen tolerance. As the most promising derivative within our scope for applications the methylated coumarin dimer was identified.

Received 30th April 2021,
Accepted 4th August 2021

DOI: 10.1039/d1cp01919h

rsc.li/pccp

Introduction

Light as a tool for chemical transformations offers precise control both on temporal and spatial scales. Desired reaction channels can be addressed by the choice of an appropriate wavelength initiating the formation or the cleavage of bonds within a given molecular framework. Among others, the photochemical [2+2]-cycloaddition, firstly reported for the dimerization of cinnamic acid, is of high interest in organic photochemistry.¹ Today the most prominent structural motif undergoing this reaction is that of coumarin and its derivatives. Upon irradiation with low energy UV-A light (typically above 300 nm), coumarin forms up to four isomeric cyclobutane dimers, only differing in their cyclobutane configuration.² The obtained dimeric species show significant differences in their chemical and physical properties

compared to the monomeric form. Irradiation of the dimers with high energy UV-C light ($\lambda < 300$ nm) leads to cyclobutane cleavage and the formation of the parent monomeric form.³ The configuration of the cyclobutane unit, *syn/anti*-head-to-head (hh) or head-to-tail (ht), and the substitutional pattern, influence both cleavage efficiency as well as cleavage kinetics (see Fig. 1).^{4,5} The reversible nature of this reaction is utilized in various applications including crosslinking in photoactive polymers,⁶ photo-alignment of liquid crystals,⁷ or optical data storage,⁸ to

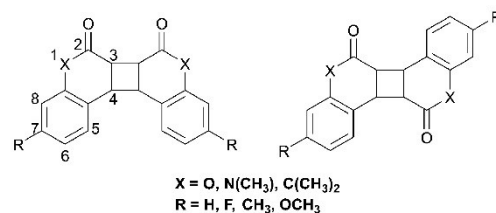


Fig. 1 Schematic structures of the investigated dimers.

Department of Chemistry, University of Marburg, Hans-Meerwein-Straße 4,
D-35032 Marburg, Germany. E-mail: hampf@chemie.uni-marburg.de

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/d1cp01919h

name a few. The broad scope of applications requires fast and efficient photochemical transformations and undesired side reactions should be excluded.

The dimeric forms of coumarin and its derivatives are known to undergo cycloreversion by visible light photocatalysis *via* an oxidative mechanism using *e.g.* flavinium salts or nitrate radicals.^{9–12} This oxidative cleavage reaction represents a disadvantage for applications in an aerobic environment, where singlet oxygen can act as an electron acceptor leading to undesired oxidation of organic matter.¹³ The redox potential can be tuned by implying electron-withdrawing or -donating groups into the organic framework. The latter reduces this value, making the molecular framework susceptible to oxidation in an aerobic environment.¹⁴

In our studies, we investigated the relationship between molecular structure and photo- and electrochemical properties employing a substrate scope of twelve dimers derived from the coumarins structural motif. The studied dimers differ in three characteristics as can be seen in Fig. 1. The cyclobutane configuration was altered between head-to-head and head-to-tail isomers and the lactone framework was substituted to the lactam and cyclic ketone analog of coumarin, namely 1-methyl-quinolinone (Q (5)) for X = NCH₃ and 1,1-dimethylnaphthalenone (N (1)) for X = C(CH₃)₂. Additionally, electron-withdrawing and donating groups were inserted into the aromatic unit at position 7, as this is the most frequently used position for functionalization. The obtained dimers were investigated towards their cyclobutane cleavage efficiency *via* single photon absorption, their redox potentials as well as their behavior under irradiation with low energy UV-A light ($\lambda > 300$ nm) under aerobic conditions.

Experimental section

Irradiation experiments

For all irradiation experiments in solution, mounted LEDs M265L3 ($\lambda = 265$ nm) or M340L4 ($\lambda = 340$ nm) from Thorlabs with a laboratory power supply were used. The light intensity was determined using a photodiode (S1337-1010BQ, Hamamatsu). All solutions were stirred during irradiation. Experiments on long-term stability were carried out in a Rayonet-type batch reactor, which is described in detail in the ESI.†

UV/Vis spectroscopy

UV/Vis spectra were recorded on a Lambda35 (PerkinElmer) photo spectrometer using acetonitrile (Riedel-de-Haën, $\geq 99.9\%$) as solvent.

Cyclic voltammetry

The dimer species were studied by cyclic voltammetry in acetonitrile solutions ($c = 3.0$ mM). Tetrabutylammonium hexafluoroborate ($c = 0.1$ M) was added as conducting salt. The electrochemical cell comprised a 3 mm diameter glassy carbon working electrode, a platinum wire counter electrode, and a silver/silver chloride reference electrode (Aldrich). The potentiostat/galvanostat Model 273 A (EG&G Princeton Applied

Research) was used to record the voltammograms. The experiments were carried out at ambient temperature and the solutions were degassed by purging with argon gas. The cyclic voltammograms were recorded in a potential range from -0.5 V to 2.5 V with a scan rate of 100 mV s⁻¹, starting at low potentials. Three cycles were recorded. Data were taken from the second one.

Results and discussion

Dimer synthesis

This study comprises twelve isomer-pure cyclobutane dimers of coumarin and hetero-coumarins (Fig. 2). All dimers were obtained by irradiation of the monomers in a Rayonet-type batch photoreactor with a core wavelength of 350 nm. The detailed experimental procedures for the synthesis of monomers, the dimerization reactions in the batch reactor, as well as the structural analyses and assignments *via* NMR-spectroscopy are presented in the ESI.†

As coumarin is a prominent example for photoinduced [2+2]-cycloadditions in applications, we synthesized and isolated the head-to-head and head-to-tail dimers of four different coumarins, namely parent coumarin hh/ht-C (1a/b), 7-methylcoumarin hh/ht-MeC (2a/b), 7-methoxycoumarin hh/ht-MeOC (3a/b) and 7-fluorocoumarin hh/ht-FC (4a/b). Due to the low intersystem crossing yield of the coumarins, the synthesis of the hh-dimers was carried out using benzophenone as a triplet-sensitizer.¹⁵ The head-to-tail dimers were obtained by Lewis-acid catalyzed dimerization.¹⁶ For the synthesis of the

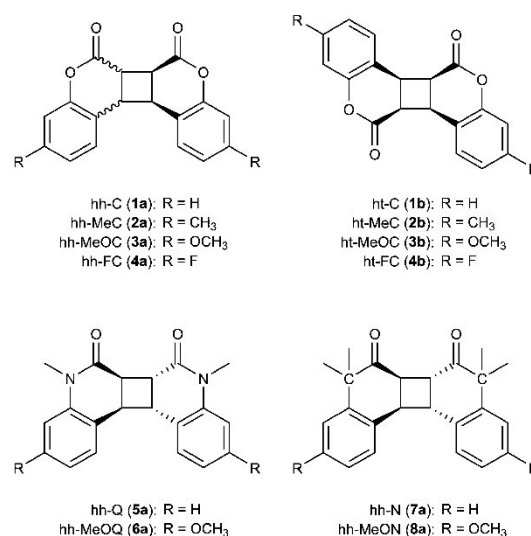


Fig. 2 Substrate scope of the investigated dimers. For hh-C (1a), hh-MeC (2a) the cyclobutane configuration was determined as anti, for hh-MeOC (3a) and hh-FC (4a) it was determined as syn. The consecutively numbers 1–8 describe the general substitutional pattern, the letters refer to hh (a), ht (b) or monomeric (c) forms.

hetero-coumarin dimers, the monomers were irradiated without an additional triplet-sensitizer. Regarding the head-to-tail structures, no significant amounts of product were received upon dimerization under Lewis-acid conditions, which is in accordance with literature.¹⁷ Thus, we limited the scope to the corresponding head-to-head isomers.

Cyclobutane cleavage with 265 nm irradiation

Upon irradiation with light of a wavelength above 300 nm, the coumarin derivatives undergo [2+2]-cycloaddition as presented in Scheme 1. The obtained cyclobutane dimers cleave back into their parent forms with high energy UV-C light ($\lambda < 280$ nm) (Fig. 3).

The electronic characteristics of the monomeric and dimeric forms alter significantly due to the absence/presence of the double bond in α,β -position of the carbonyl group. Due to the very low absorption of the dimers in the area between 310 nm and 340 nm, the conversion between the two species can be easily traced *via* UV/Vis absorption spectroscopy. The dimer cleavage of hh-C (1a), as a representative example, is presented in Fig. 4. Experiments were done in acetonitrile as it does not show nucleophilic behavior, no absorption in the investigated spectral region, and it has high photochemical and electrochemical stability. Using the absorption coefficient at the monomer's absorption maximum above 300 nm, conversions can be expressed in concentrations by Beer-Lambert law as shown in Fig. 5, neglecting the much lower dimer's absorption contribution in the early phase of the reaction. The plots of concentrations *versus* reaction time reveal that the overall cleavage of the head-to-head derivatives is faster than that for the head-to-tail isomers. Functionalization of the aromatic framework with a methoxy group in case of the dimers hh/ht-MeOC (3a/b), hh-MeOQ (6a), and hh-MeON (8a) leads to an enhanced dimer cleavage rate compared to unsubstituted structures. We decided to work on the 7-position functionalization as this is the most common structural motif among a few others for, *e.g.*, linkage to a polymer backbone. The electron-donating effect of this group, and on a smaller scale for the methylated dimers hh/ht-MeC (2a/b), leads to enhanced

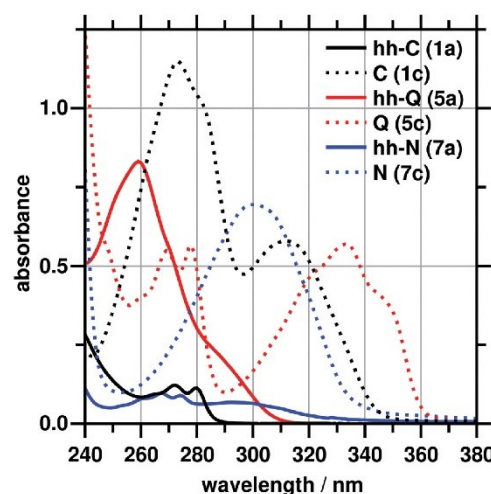


Fig. 3 Absorption spectra for the unsubstituted monomers and dimers of coumarin, quinolinone and naphthalenone (0.1 mM in acetonitrile).

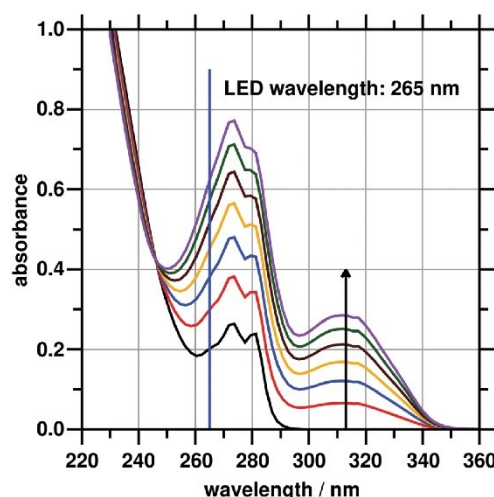
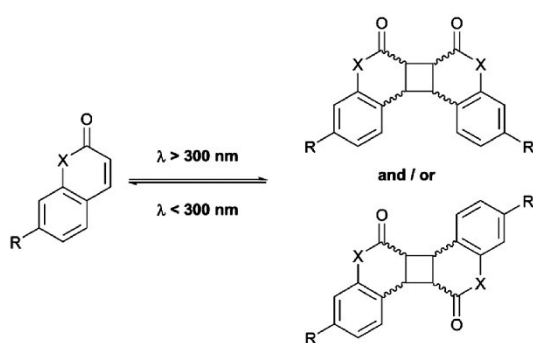


Fig. 4 Formation of monomeric C (1c) from hh-C (1a) upon irradiation with 265 nm, traced by UV/Vis absorption spectroscopy.



Scheme 1 Photodimerization and photocleavage of the investigated structures.

stability of the biradical intermediate during cyclobutane cleavage. Exceptions for this behavior are the dimers hh-Q (5a) and hh-MeOQ (6a), wherein substitution of the aromatic framework does not lead to an increased cyclobutane cleavage rate. As the influences of the lactam function within these structures dominate the photochemical and photophysical properties of the framework, an additional substitution does not show a significant effect on the cyclobutane cleavage rates.⁵ The distinct difference between these two dimers may result from a more efficient back-dimerization of the monomer MeOQ (6c) due to its increased electron density arising from the methoxy substitution.

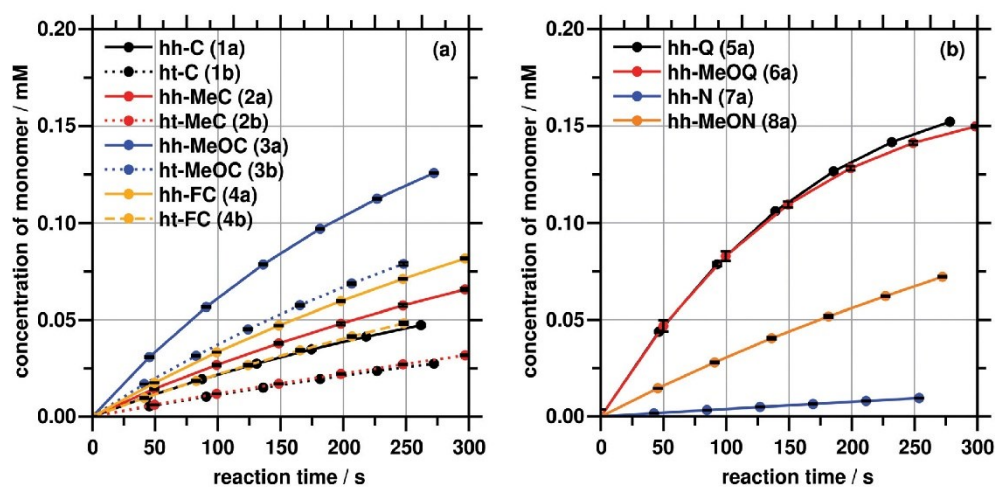


Fig. 5 Photoconversion of the dimers to their monomeric forms by irradiation with 265 nm. The lines are added as guides to the eye. (a) coumarin derivatives, (b) quinolinone and naphthalenone with and without methoxy group.

Table 1 Absorption coefficients of dimers ϵ at 265 nm and 320 nm in acetonitrile, quantum yield Φ for cyclobutane cleavage at 265 nm, obtained rate constant k_0 of zeroth order reaction, and oxidation potentials E_{ox}

	$\epsilon_{265\text{ nm}}^{\text{ACN}} [\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}]$	$\Phi_{265\text{ nm}}^{\text{SPA}}$	$k_0 [10^{-6} \text{ mol L}^{-1} \text{ s}^{-1}]$	$\epsilon_{320\text{ nm}}^{\text{ACN}} [\text{L mol}^{-1} \text{ cm}^{-1}]$	$E_{ox} [\text{V}]$
hh-C (1a)	2028	0.16	0.192	5	2.35
ht-C (1b)	1324	0.11	0.105	56	2.27
hh-MeC (2a)	2505	0.21	0.234	59	1.94
ht-MeC (2b)	1608	0.10	0.110	226	2.20
hh-MeOC (3a)	4920	0.23	0.505	107	1.61
ht-MeOC (3b)	3047	0.20	0.336	16	2.87
hh-FC (4a)	2261	0.26	0.291	33	2.15
ht-FC (4b)	2034	0.19	0.202	466	2.33
hh-Q (5a)	14 541	0.24	0.737	65	1.53
hh-MeOQ (6a)	10 900	0.25	0.706	378	1.20
hh-N (7a)	914	0.07	0.038	53	2.30
hh-MeON (8a)	1387	0.29	0.277	170	1.47

Only considering the overall conversions from dimeric to monomeric motifs does not reflect the complexity of the photochemical process, as this simple presentation neglects the absorption coefficients of the considered structures at the excitation wavelength of 265 nm. Against this background, we determined the quantum yields Φ_{SPA} , which is defined as the number of cleaved molecules per absorbed photon and deals as a scale for the efficiency of a photochemical process. For the number of cleaved molecules, we considered the initial slope of the plot Δ concentration against reaction time, the reaction volume, and Avogadro's number. The number of photons involved was determined by chemical actinometry utilizing the well-investigated azobenzene *cis/trans*-isomerization and corrected with the corresponding dimer transmission of the reaction solution at 265 nm.^{5,18,19} The results are summarized in Table 1. A detailed calculation is found in the ESI.† The results obtained for hh/ht-C (1) and hh-Q (5) are following previously reported values.^{20,21}

The quantum yields for cyclobutane cleavage of the considered coumarin dimers show values between 0.1 and 0.2,

the most efficient cleavage is being achieved with the fluorinated dimer hh-FC (4a). The highest quantum yield of all considered dimers was obtained for the dimer hh-MeON (8a), but due to its low absorption coefficient at 265 nm, the rate constant for cyclobutane cleavage is rather low. The lowest value is obtained for the DMN dimer hh-N (7a).

The plot of the quantum yield *versus* the absorption coefficient at the excitation wavelength 265 nm (Fig. 6) reveals an interesting insight into the relationship between these two factors. Both values show roughly a linear correlation for ϵ up to about 5000 L mol⁻¹ cm⁻¹. The quantum yields for the dimers hh-Q (5a) and hh-MeOQ (6a) do not follow this trend but are of the same order of magnitude as for the coumarins. A slightly different cleavage mechanism applies to the lactam dimers.⁵ The dimers hh-FC (4a) and hh-MeON (8a) show the highest quantum yields, but unfortunately only very low absorption coefficients. For those two dimers, a 3D simulation using the PerkinElmer Chem 3D tool reveals a nearly plane cyclobutane surface. For all other considered head-to-head dimers, the

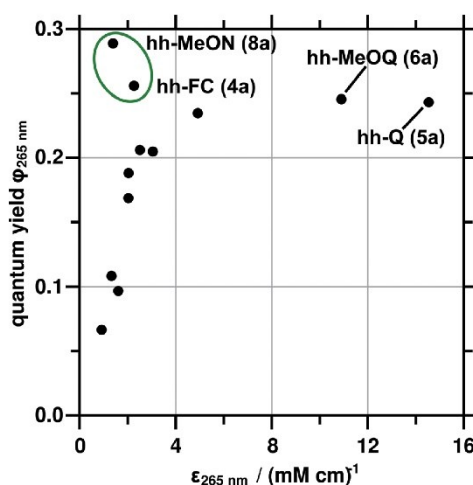


Fig. 6 Relationship between cyclobutane cleavage quantum yield and the absorption coefficient at the excitation wavelength 265 nm.

cyclobutane ring is twisted around 20° thus showing a lower ring tension and in turn higher stability thus cyclobutane cleavage is more unlikely. It is noteworthy that the investigated head-to-tail dimers show smaller torsion angles than the head-to-head derivatives, thus one could expect increased quantum yields for cyclobutane cleavage for these species. We suggest that this behavior is not observed due to the lower stability of the biradicalic intermediate resulting from insufficient mesomeric stabilization close to the carbonyl function. The torsion angles for all investigated structures are given in the ESI.† (Fig. 7)

Cyclic voltammograms of the investigated dimers

The oxidation potentials of the investigated dimers were determined by cyclic voltammetry. The recorded CVs are shown in Fig. 8. All investigated dimers show an irreversible oxidative current at higher potentials independent of configuration or substitution. The dimers hh-C (1a), ht-C (2b), and hh-N (7a) show the highest oxidation potentials of all dimers with values around 2.3 V vs. Ag/AgCl, thus being unlikely to undergo an

oxidative dimer splitting.⁹ Due to the electron-rich framework caused by the lactam function of hh-Q (5a), the unsubstituted form of this species shows a much lower oxidation potential compared to hh/ht-C (1a/b) and hh-N (7a). For the integration of coumarins into *e.g.* a polymer most likely the 7-position is functionalized. Often the polymer network is linked *via* an oxygen bond. The functionalization of the aromatic unit with a methoxy-function serves as a model and leads to a drastic decrease of the oxidation potential for all three considered species hh/ht-MeOC (3a/b), hh-MeOQ (6a), and hh-MeON (8). This is a serious disadvantage for applications in aerobic environments. It reveals that the functionalization of the coumarin moiety by a CH_3 -group, as a model for a system for coumarins covalently bonded into a framework *via* a C-C linkage, reduces this problem significantly. Due to the missing electron-donating mesomeric effect of this function compared to the ether hh/ht-MeOC (3a/b), the oxidation potential should lie in between the methoxy- and the unsubstituted coumarin hh/ht-C (1a/b). We determined a value of 1.94 V in the case of the head-to-head dimer hh-MeC (2a) and 2.20 V for the head-to-tail species ht-MeC (2b). The reduced oxidation probability compared to coumarin can be assigned to the hyperconjugation and thus the weak electron-donating behavior of the CH_3 -group. In the case of the fluorinated derivatives hh/ht-FC (4a/b), the oxidation potential was expected to be even higher than that of the unsubstituted coumarin dimers due to the strong electron-withdrawing effect of the fluorine atom. The cyclic voltammetry revealed a value similar to hh/ht-C (1a/b). This observation can be attributed to the electron-donating mesomeric effect, which neutralizes the electron-withdrawing inductive effect of the fluorine substituent in accordance with the literature.^{14,22}

Cyclobutane cleavage upon long-term irradiation with UV-A light

The investigated dimers show only negligible absorption at wavelengths above 300 nm. The measured absorption coefficients at 320 nm are given in Table 1. The fluorescent tubes of the Rayonet-type batch reactor emit light down to approximately 310 nm. We utilized the overlap of dimer absorption and light emission within this region (UV-A) in our experiments. One might expect that all considered dimers are inert against

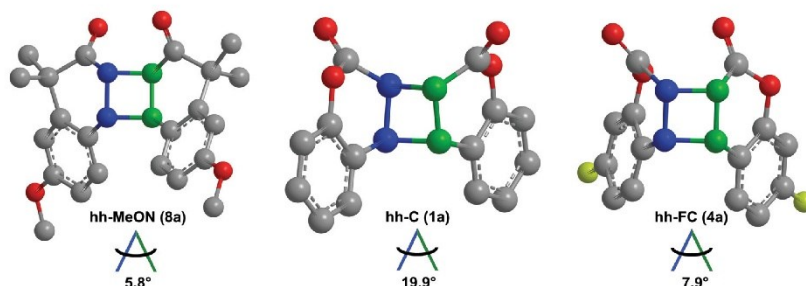


Fig. 7 Torsion angles of the cyclobutane moiety for the dimers hh-MeON (8a), hh-C (1a) and hh-FC (4a).

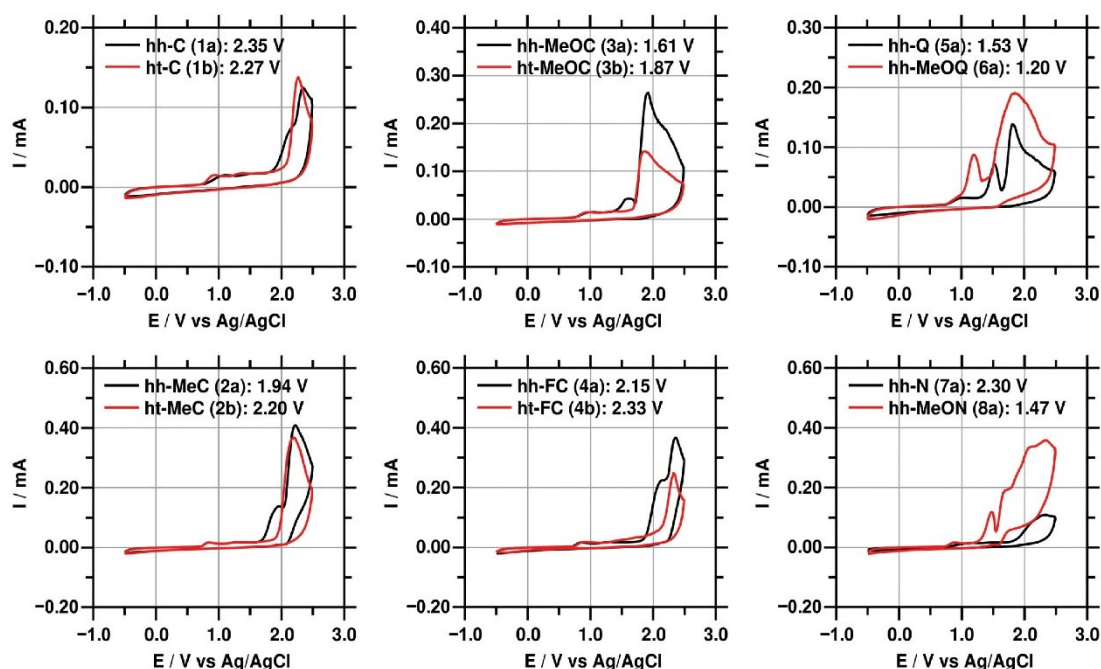


Fig. 8 Cyclic voltammograms of the investigated dimers recorded versus an Ag/AgCl reference electrode at 100 mV s^{-1} in acetonitrile. Peak maxima of the oxidation potentials are given in the figures (second cycle is shown, results are summarized in Table 1).

photocleavage in this spectral region, *i.e.* the UV-A regime. However, we found astonishing large deviations from the expected behavior. The experiments were carried out in solutions that were air saturated to simulate an environment away from laboratory conditions. In the case of the coumarins, the efficiencies of singlet oxygen sensitizing have already been studied, especially the methoxy substituted derivatives show potentials towards energy transfer to dissolved oxygen.^{23–25} The efficiency of quinolinones regarding energy transfer to oxygen from their excited states producing singlet oxygen was reported just recently.⁵ Singlet oxygen acts as an electron acceptor initiating oxidative dimer splitting and leading to the formation of the corresponding monomeric species as well as various amounts of side products, that are not further discussed here. All dimers show a weak absorption in the UV-A-region, thus being potential sensitizers for the formation of singlet oxygen. The reaction products of isomer-pure dimers upon extended irradiation with UV-A light were followed by HPLC. The chromatograms of the methoxy-substituted coumarin dimers hh/ht-MeOC (3a/b) after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor are presented in Fig. 9, as especially this dimer shows an interesting behavior upon irradiation with UV-A light. The recorded chromatograms for all investigated dimers are shown in the ESI.†

The head-to-tail configured dimer ht-MeOC (3b) (red trace in Fig. 9) shows only a small degree of conversion to its monomeric form (approx. 3%), whilst the head-to-head dimer hh-MeOC (3a) is fully consumed. The monomer MeOC (3c) is a

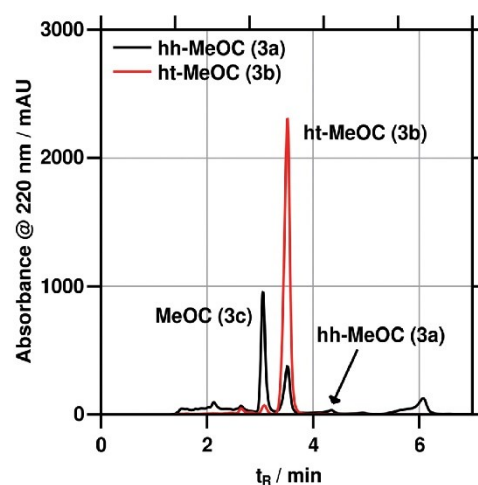
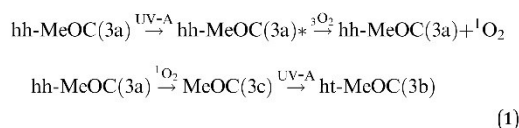


Fig. 9 Chromatograms recorded at 220 nm detection wavelength of the two methoxy-substituted coumarins hh/ht-(3a/b) after 24 hours of irradiation with UV-A.

result of the cyclobutane cleavage of hh-MeOC (3a). This occurs in such an amount, that the formation of significant amounts of head-to-tail derivative ht-MeOC (3b) by photo-dimerization, as well as some side products, are observed. This example

emphasizes the influence of dimer configuration on its stability against external stimuli. In this case, neglecting all side reactions, a head-to-head dimer cleaves into the monomeric form under aerobic conditions which then undergoes cycloaddition into the much more inert head-to-tail isomer. For the description of this reaction sequence, it is worth mentioning that any light in the UV-C region, which is typically needed for the cycloreversion of the hh-MeOC (3a) cyclobutane ring, is excluded. In the first step through the small absorption in UV-A and energy transfer to $^3\text{O}_2$, singlet oxygen is generated. This species reacts in the following step with the dimer and causes oxidative cleavage of the cyclobutane ring. The resulting monomers show a high absorption in the UV-A region and dimerization is induced. In this cleavage and dimerization interplay finally, the most stable isomer against singlet oxygen cleavage accumulates.



The resulting distributions of monomeric, dimeric, and unassigned species after extended exposure to UV-A light for the different dimers are presented in Fig. 10. The conversions for the head-to-head dimers with oxidation potentials above 2.0 V (hh-C (1a), hh-FC (4a), and hh-N (7a)) are negligible because they are stable against singlet oxygen. Amongst the other dimers, the methylated coumarin hh-MeC (2a) shows the highest resistance of the head-to-head derivatives against oxidative dimer cleavage with a conversion of about 20% which is due to the comparatively high oxidation potential.

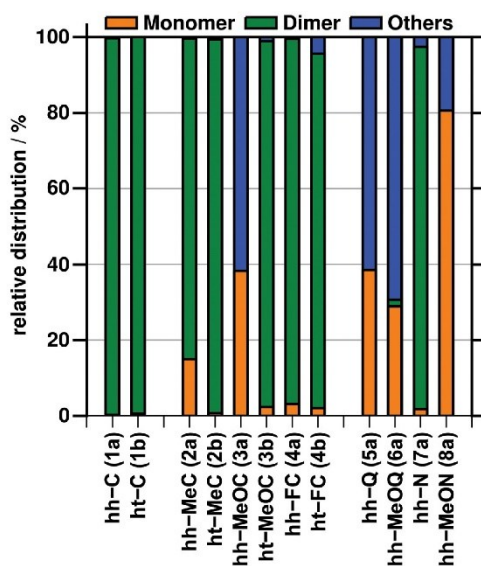


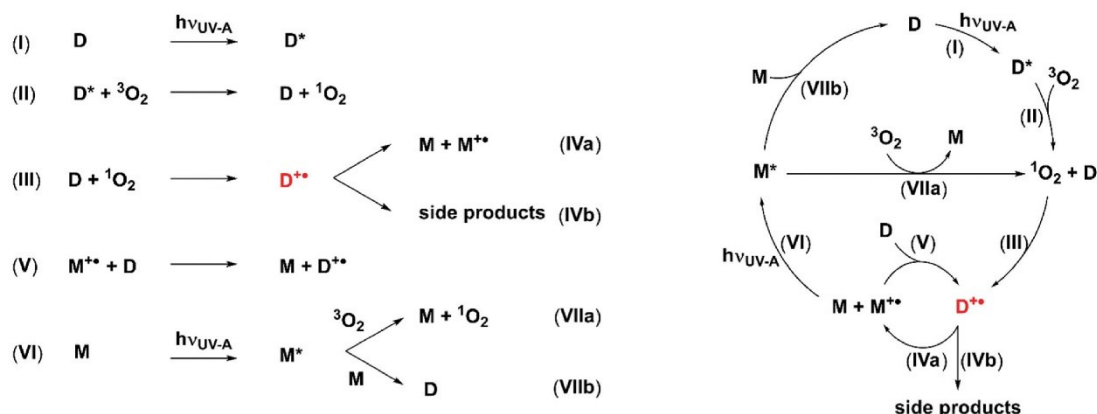
Fig. 10 Distribution between monomeric (orange), dimeric (green), and other species (blue) after 24 hours of irradiation with UV-A in acetonitrile.

All head-to-head dimers show nearly full conversion after 24 hours of irradiation. In contrast, the head-to-tail dimers are all inert against oxidative cyclobutane cleavage, despite their oxidation potentials being similar to their head-to-head analogs.

A mechanistic explanation for this behavior is presented in Scheme 2. The first step (I) is the UV-A absorption of the dimer **D**. The efficiency of this process is related to the molar absorption coefficient ϵ at the used UV-A wavelength. The values for the absorption coefficients at 320 nm are given in Table 1. The excited dimers **D**^{*} transfer their energy to dissolved oxygen (step (II)), leading to the formation of the reactive species singlet oxygen $^1\text{O}_2$. The previously sensitized singlet oxygen reacts with the dimer in step (III) to form the radical cationic form **D**^{•+}, which leads to the formation of monomer **M** and the radical cationic monomer **M**^{•+} in step (IVa) or undesired side products (**IVb**). Those dimers with a high oxidation potential (approx. 1.7 V vs. Ag/AgCl) are inert against this oxidation. This step emphasizes the importance of configuration, *i.e.* head-to-head or head-to-tail isomer, independent from the oxidation potential (Fig. 10). For the head-to-head dimers **hh-D**^{•+}, the positive charge, as well as the radical, are located at β,β' -position of the carbonyl, being stabilized by the electron-donating effect of the aromatic system. In contrast, the positive charge and the radical are either located at the α -, β -position of the carbonyl or *vice versa* for the ht-dimer (Fig. 11). Due to the electron-poor environment at this position, the intermediate **ht-D**^{•+} is not stable and not long-living enough to undergo the following processes.

In step (V), the radical cationic form of the monomer **M**^{•+} acts as an oxidizing agent for the dimer **D**, leading to the formation of **D**^{•+} and **M** again. The formed monomer **M** absorbs UV-A light to form the excited **M**^{*} (**VI**), followed by either dimerization to **D** (step (VIIb)) or energy transfer to dissolved oxygen and the formation of singlet oxygen (**VIIa**), which is suitable to oxidize the dimer **D**. Due to the within at least two orders of magnitude higher absorption coefficients in the UV-A (given in the ESI[†]), the monomers formed during this process lead to an increased concentration of excited molecules and therefore of singlet oxygen. Thus, the reaction proceeds even faster once **M** is formed. We carried out control experiments that demonstrate the influence of singlet-oxygen on cyclobutane cleavage. The results are presented in the ESI[†].

In summary, three aspects have to be considered whether a dimer is inert against these processes or not. If the absorption coefficient is rather low, step (I) becomes the limiting factor within the mechanism. The efficiencies for singlet oxygen sensitizing are of the same order of magnitude for all investigated dimers, thus step (II) should be very similar for those. Step (III) is limited by the oxidation potential of the corresponding species. Those showing a high value do not undergo this step, those with a comparably low oxidation potential are oxidized by singlet oxygen and cleaved. Additionally, the configuration of the cyclobutane directs the reaction as the head-to-tail derivatives do not form the crucial stable intermediate **D**^{•+}. This mechanism explains the results obtained. The head-to-tail derivatives are inert against oxidative cleavage,



Scheme 2 Reaction steps involved in the oxidative cyclobutane splitting with UV-A light.

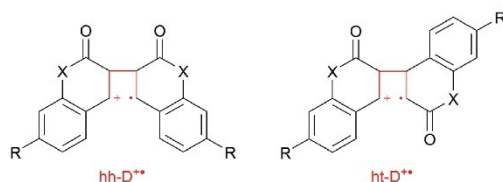


Fig. 11 Difference in radical and charge stabilization for head-to-head and head-to-tail isomers.

as can be derived from the low degrees of conversion towards monomers and side products given in Fig. 10. Despite their rather high absorption coefficients at 320 nm and similar oxidation potentials compared with the head-to-head derivatives, the dimers ht-MeOC (3b) and ht-FC (4b) show only small degrees of conversion upon irradiation with UV-A. Taking the absorption coefficients in this spectral region as well as the low oxidation potentials for the dimers hh-MeOC (3a), hh-Q (5a), hh-MeOQ (6a), and hh-MeON (8a) into account, the almost complete consumption is explained.

Comparison of the dimers regarding stability, rate constant, and quantum yield

To compare the dimers within this substrate scope concerning their stability against irradiation with UV A-light and the induced cyclobutane cleavage *via* oxidation by singlet oxygen, their rate constants and quantum yields for cleavage upon irradiation with 265 nm were normalized and plotted in Fig. 12. As already discussed above, the ht-derivatives within this scope show the lowest probability of undergoing oxidative dimer cleavage. Thus, for applications in an aerobic environment, these isomers are the best choice as they do not undergo the side reaction of oxidative cleavage. The most efficient cleavage upon irradiation with 265 nm was achieved with the methoxy-substituted naphthalenone dimer hh-MeON (8a). Applications desiring an efficient dimer cleavage, for example, drug release

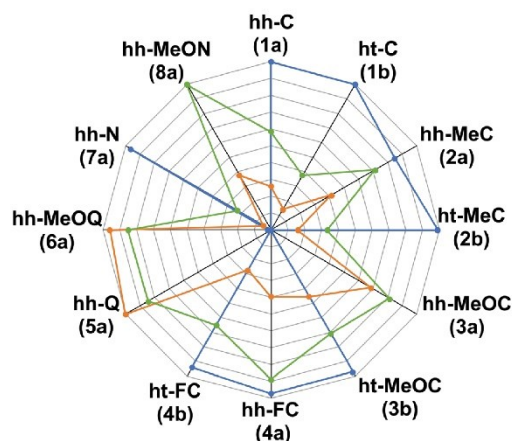


Fig. 12 Normalized comparison of the investigated dimers regarding their stability upon irradiation with UV-A light (blue trace), their rate constants (orange trace) and quantum yield (green trace) for dimer cleavage at 265 nm.

from polymeric materials could experience a boost by implementing this structural motif. The fastest cyclobutane cleavage upon irradiation with 265 nm was achieved with the two quinolinones hh-Q (5a) and hh-MeOQ (6a). The fast production of monomers within this substance class could be an advantage in applications as medical imaging where a rapid formation and activation of fluorescent probes is desired. As often applications of [2+2]-cycloreversion require high values for all three considered properties, a compromise has to be made. The overall ranking of the considered dimers towards the three properties is given in Fig. 13. The fluorinated derivate hh-FC (4a) shows high stability against undesired cleavage upon irradiation with UV A, a high quantum yield, and a moderate rate constant for cleavage at 265 nm. However, further functionalization, which would be necessary to get the fluorinated

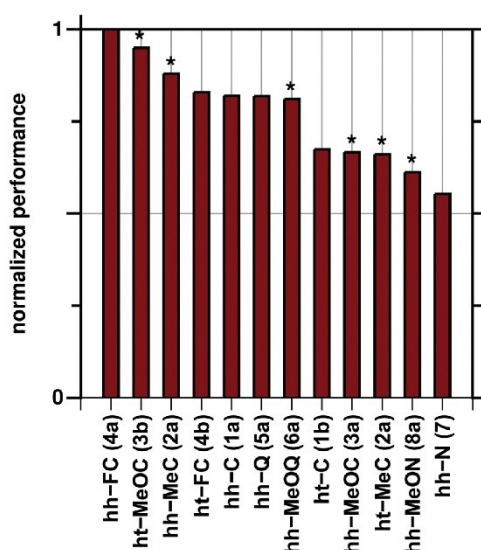


Fig. 13 Normalized performance across the three investigated properties of the dimers within the substrate scope. The dimers capable of being implemented into applications via covalent bonding are marked with an asterisk.

coumarin into an application, would affect the here presented and investigated properties of the dimer unpredictably. Substitution via ether linking as for ht-MeOC (3b) leads to a slight decrease in the dimer's performance. This dimer is suitable for applications that require only one cleavage process, e.g. drug release from polymeric materials. However, in aerobic systems which require high reversibility over several dimerization/cleavage cycles, this species should not be considered as the photoactive group. The formation of the unstable hh-MeOC (3a) during the dimerization cannot be excluded, which would lead to a loss in performance and activity of the photosystem due to the formation of side products via the oxidative dimer cleavage pathway. Thus, the dimer hh-MeC (2a) represents the most promising structural motif for applications with repeated dimerization and cleavage. The functionalization with a methyl group can be taken as a model system e.g. for covalently bound coumarins in a polymeric matrix via C-C-bonding. The moderate quantum yield and cleavage rate constant, as well as the stability against undesired oxidative cyclobutane cleavage, qualify this dimer for applications desiring a fast, efficient, and on the other hand stable photochemical system.

Conclusion

Within this study, the relationship between structure and function of twelve cyclobutane dimers derived from coumarin and its analogs was investigated. A set of eight coumarin dimers with three different functionalizations in the 7-position, each of them as head-to-head and head-to-tail isomer, were synthesized and characterized. In addition, four head-to-head dimers of

hetero-coumarins, also altered in their substitutional pattern were received. The cycloreversion efficiencies upon irradiation with 265 nm, the oxidation potentials of the dimers, and the stability against oxidative cyclobutane cleavage by singlet oxygen were studied. In most cases, a correlation between the quantum yield for 265 nm-induced cleavages and the dimer absorption coefficient at the corresponding wavelength is observed. Two isomers, hh-FC (4a) and hh-MeON (8a) show an increased photochemical cleavage efficiency. A higher ring tension of the cyclobutane moieties explains this finding. Functionalizations of the dimer framework were used as models for the attachment of the coumarin dimers to a matrix, e.g. a polymer. The functionalizations lead to an alteration of the oxidation potentials, e.g. implementation of a methoxy function, as a model for an ether-linkage to a polymer backbone, lowers this value efficiently. Methylation was employed as a model for attachment to a polymer backbone by a C-C linkage. The lower the oxidation potential the more the dimers are sensitive to singlet oxygen-triggered cyclobutane cleavage. This is important because all the coumarin monomers and coumarin dimers are sensitizers for singlet oxygen generation with light in the UV-A range which is required for photochemical dimerization. Apart from the oxidation potential, the isomer structure determines whether a cyclobutane ring cleavage occurs or not. Whilst the head-to-head dimers with a comparable low oxidation potential of less than 1.7 V vs. Ag/AgCl undergo oxidative cyclobutane cleavage induced by singlet oxygen, the head-to-tail derivatives are inert towards this reaction. This behavior is due to the insufficient stabilization of the radical cationic intermediate. The head-to-head methoxy substituted dimers show the lowest stability against oxidative dimer cleavage which disqualifies these as photoactive structures for applications under aerobic environments. A promising candidate to overcome this problem is the methylated derivative hh-MeC (2a). This structural motif can be easily transferred to e.g. covalently bonded coumarins in polymers, being a good compromise between cleavage rate, efficiency, and stability against oxidative cleavage.

Financial support

This research was supported from internal funds.

Conflicts of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgements

We thank Philipp Kahler and Pascal Becker for their assistance at synthesis and measurements.

References

- 1 C. N. Riiber, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1902, 35, 2908–2909.
- 2 C. H. Krauch, S. Farid and G. O. Schenck, *Chem. Ber.*, 1966, 99, 625–633.

- 3 N. Yonezawa, T. Yoshida and M. Hasegawa, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1983, 1083–1086.
- 4 M. Jiang, N. Paul, N. Bieniek, T. Buckup, N. Hampp and M. Motzkus, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 4597–4606.
- 5 N. Paul, M. Jiang, N. Bieniek, J. L. P. Lustres, Y. Li, N. Wollscheid, T. Buckup, A. Dreuw, N. Hampp and M. Motzkus, *J. Phys. Chem. A*, 2018, **122**, 7587–7597.
- 6 Y. Chen and J.-L. Geh, *Polymer*, 1996, **37**, 4481–4486.
- 7 M. Schadt, H. Seiberle and A. Schuster, *Nature*, 1996, **381**, 212–215.
- 8 K. Iliopoulos, O. Krupka, D. Gindre and M. Sallé, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 14343–14345.
- 9 T. Hartman, M. Reisnerová, J. Chudoba, E. Svobodová, N. Archipowa, R. J. Kutta and R. Cibulka, *ChemPlusChem*, 2021, **86**, 373–386.
- 10 T. Hartman and R. Cibulka, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 3710–3713.
- 11 O. Krüger and U. Wille, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1455–1458.
- 12 F. Boussicault, O. Krüger, M. Robert and U. Wille, *Org. Biomol. Chem.*, 2004, **2**, 2742–2750.
- 13 J. Al-Nu'Airat, M. Altarawneh, X. Gao, P. R. Westmoreland and B. Z. Dlugogorski, *J. Phys. Chem. A*, 2017, **121**, 3199–3206.
- 14 D. J. Min, K. Lee, H. Park, J. E. Kwon and S. Y. Park, *Molecules*, 2021, **26**, 894.
- 15 R. Hoffman, P. Wells and H. Morrison, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 102–108.
- 16 F. D. Lewis, D. K. Howard and J. D. Oxman, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 3344–3345.
- 17 F. D. Lewis, G. D. Reddy, J. E. Elbert, B. E. Tillberg, J. A. Meltzer and M. Kojima, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5311–5318.
- 18 V. Ladányi, P. Dvořák, J. Al Anshori, Ľ. Vetráková, J. Wirz and D. Heger, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2017, **16**, 1757–1761.
- 19 H. J. Kuhn, S. E. Braslavsky and R. Schmidt, *Pure Appl. Chem.*, 2004, **76**, 2105–2146.
- 20 N. Bieniek, S. Inacker, H. Kim and N. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2021, **414**, 113286.
- 21 T. Wolff and H. Görner, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2010, **209**, 219–223.
- 22 D. T. Clark, J. N. Murrell and J. M. Tedder, *J. Chem. Soc.*, 1963, 1250.
- 23 M. Rajendran, J. J. Inbaraj, R. Gandhidasan and R. Murugesan, *J. Photochem. Photobiol. A*, 2006, **182**, 67–74.
- 24 J. J. Inbaraj, R. Gandhidasan, S. Subramanian and R. Murugesan, *J. Photochem. Photobiol. A*, 1998, **117**, 21–25.
- 25 T. Wolff and H. Görner, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, **6**, 368–376.

Supporting information

Cycloreversion performance of coumarin and hetero-coumarin dimers under aerobic conditions: unexpected behavior triggered by UV-A light

Nikolai Bieniek^a, Sebastian Inacker^a, Norbert Hampp^{a*}

^a Department of Chemistry, University of Marburg, Hans-Meerwein-Straße 4, D-35032 Marburg, Germany.

* Corresponding author: hampp@chemie.uni-marburg.de (N. Hampp).

1 Experimental procedure

1.1 Dimerization Reactions

The dimerization reactions were performed in an air-cooled Rayonet-type photoreactor equipped with 16 CLEO PERFORMANCE 40W R UV fluorescent tubes ($\lambda_{\text{em, max}} = 350 \text{ nm}$, Figure S 1). For the head-to-head-dimers of coumarin-containing molecules, degassed acetonitrile solutions of the monomers (0.1 – 0.5 M) containing 15 mol% benzophenone were irradiated. For the head-to-tail dimers, 1 eq of boron trifluoride diethyl etherate was added to degassed solutions of the monomers (0.1 – 0.5 M) in acetonitrile or dichloromethane. The head-to-head dimers of 1-methyl-quinolinone and 1,1-dimethyl-naphtalenone containing monomer were synthesized by irradiation

Relative Spectral Distribution

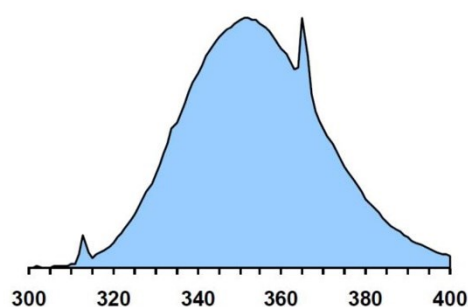


Figure S 1: Emission spectrum of the utilized fluorescent tubes in the Rayonet-type batch reactor (ID: FR24 T12 40W-K PH).

of 0.5 M degassed solutions in acetonitrile without the addition of any photosensitizer. All dimers were purified by recrystallization from acetonitrile.

1.2 High-Performance Liquid Chromatography

The synthesis reactions were monitored via HPLC using an ULTIMATE 3000 system (DIONEX) with a diode array detector. An RP-18 column (BISCHOFF CHROMATOGRAPHIE) was used with a 60:40 (v/v) or 75:25 (v/v) mixture of acetonitrile and water (acidified with 300 μ L H₃PO₄ /L) as the eluent at a flow rate of 1 mL/min.

1.3 NMR spectroscopy

¹H- and ¹³C-NMR spectra were measured on an AV-300 (BRUKER, 300 MHz) or an AV-500 (BRUKER, 500 MHz) using dimethyl sulfoxide-*d*₆ or chloroform-*d* as solvent. The δ chemical shift scale was calibrated using the residual solvent peak.

1.4 Mass spectrometry

HR-ESI mass spectra were acquired with an LTQ-FT ULTRA mass spectrometer (THERMO FISCHER SCIENTIFIC) using acetonitrile as solvent.

1.5 Chemicals

Coumarin (**1c**) (ACROS ORGANICS, 99+%), 7-methyl-coumarin (**2c**) (SIGMA ALDRICH, 98+%) and 7-methoxy-coumarin (**3c**) (ALFA AESAR, 98+%) were commercially available. All other monomers were synthesized from the following starting materials: malic acid (ALFA AESAR, 99%), 3-fluorophenol (SIGMA ALDRICH, 98%), cinnamic acid chloride (ACROS ORGANICS, 98%), *N*-Methylaniline (VWR, 99%), triethylamine (VWR, tech.), aluminum chloride (ROTH, 98%), 7 hydroxyquinoline-2(1*H*)-one (ACCEL PHARMA, 99%), sodium hydride (60% in paraffin oil, SIGMA ALDRICH), methyl iodide (ALFA AESAR, 99%), 1-bromonaphtalen-2-ol (ACROS ORGANICS, 98%), chloromethyl methyl ether (CARBOLUTION, 95%), *n*-butyllithium (2.5 M in hexane, ACROS ORGANICS), 7-methoxy-2-tetralone (ACROS ORGANICS, 95%), tetrabutylammonium-tetrafluoroborate (FLUROCHEM), 2-iodobenzoic acid (SIGMA ALDRICH, 98%), potassium peroxydisulfate (SIGMA ALDRICH, tech.). For the dimerization reactions, benzophenone (ALFA AESAR, 99%) or boron trifluoride diethyl etherate (ACROS ORGANICS, ca. 48%) were used. All other chemicals were of at least technical grade. For water-sensitive reactions, dry solvents were used. All other solvents were of technical grade and distilled before use.

1.6 Synthesis of the monomeric compounds

7-fluoro-2H-chromen-2-one (4c): 7-fluoro-coumarin was synthesized by dissolving 1.20 g malic acid (8.92 mmol, 1.0 eq.) and 0.81 mL 3-fluorophenol (8.92 mmol, 1.0 eq.) in 2.40 mL conc. H₂SO₄. The mixture was heated to 120 °C for 6 hours. After cooling to room temperature, the residue was poured into 20 mL of ice water. The resulting orange solid was filtered off and washed with water. The solid was dissolved in dichloromethane and adsorbed on silica gel. Column chromatography using methyl *tert*-butyl ether:pentane 1:3 as eluent yielded 583 mg of a colorless solid (1.78 mmol, 20%). Analytics were in accordance with the literature.^{S1}

1-methyl quinoline-2(1H)-one Q (5c): NMQ was synthesized as published in the literature, starting from cinnamic acid chloride and *N*-Methylaniline.^{S2}

7-methoxy-1-methyl quinoline-2(1H)-one MeOQ (6c): 10.0 g 7-hydroxyquinoline-2(1H)-one (62.1 mol, 1.0 eq.) were dissolved in 300 mL dry DMF. After cooling to 0 °C, 5.4 g NaH (60% in paraffin oil, 136.6 mmol, 2.2 eq.) were added in portions. After 30 min stirring at 0 °C, 8.5 mL MeI (136.6 mmol, 2.2 eq.) was added dropwise. The yellow solution was stirred overnight at room temperature. The solvent was distilled off under reduced pressure. To the resulting solid, water and EtOAc were added. The phases were separated and the organic phase was washed repeatedly with water. After washing with brine and drying over MgSO₄, the organic phase was evaporated to dryness. The residue was adsorbed on silica gel and purified via column chromatography using pentane/MTBE 1:1 to pure ethyl acetate as solvent. The product containing fractions were collected and the solvent was removed, resulting in 10.8 g (57.1 mmol, 92%) of MOQ (6) as a colorless solid. Analytics were in accordance with the literature.^{S3}

1,1-dimethylnaphtalen-2(1H)-one N (7c): DMN was synthesized as published in the literature, starting from 1-bromonaphtalen-2-ol.^{S4}

7-methoxy-1,1-dimethylnaphtalen-2(1H)-one MON (8c): MON (8c) was synthesized in a slightly modified literature procedure, using tetrabutylammonium-tetrafluoroborate instead of tetrabutylammonium sulfate.^{S5} Oxidation was done as published before, using IBX in DMSO/toluene.^{S6}

1.7 Analytics of the dimeric compounds

anti-head-to-head coumarin dimer (hh-C (1a)): ¹H-NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 3.86-3.97 (m, 4H, *H*_{cyclobutane}), 7.10-7.14 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.19-7.25 (m, 2H, *H*_{Ar}), 7.34-7.40 (m, 2H, *H*_{Ar}) ppm. ¹³C-NMR (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ = 39.0, 42.6, 117.0, 121.5, 125.1, 128.6, 129.0, 150.6, 165.7 ppm. HRMS (ESI⁺, ACN): calc. for C₁₈H₁₂O₄H⁺: 293.0808, found 293.0811.

syn-head-to-tail coumarin dimer (ht-C (1b)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 4.21-4.34 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 6.613 (dd, 2H, 3J = 8.0 Hz, 4J = 1.4 Hz, H_{Ar}), 7.01-7.17. (m, 6H, H_{Ar}) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 37.1, 40.2, 116.3, 118.4, 124.4, 128.8, 129.1, 150.5, 163.9 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{Na}^+$: 315.0632, found 315.0628.

anti-head-to-head 7-methyl-coumarin dimer (hh-MeC (2a)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.37 (s, 6H, Ar-CH_3), 3.76-3.91 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 6.93-7.03 (m, 6H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 21.3, 40.3, 43.9, 117.5, 118.3, 126.3, 127.7, 140.3, 151.2, 166.4 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}^+$: 343.0941, found 343.3940.

syn-head-to-tail 7-methyl-coumarin dimer (ht-MeC (2b)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = δ = 2.19 (s, 6H, Ar-CH_3), 4.20-4.25 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 6.51 (s, 2H, H_{Ar}), 6.91 (s, 4H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 20.5, 35.6, 115.2, 116.6, 125.2, 128.8, 138.8, 150.4, 164.1 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_4\text{Na}^+$: 343.0941, found 343.3945.

syn-head-to-head 7-methoxy-coumarin dimer (hh-MeOC (3a)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 3.70-3.89 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 6.71 (d, 4J = 2.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.81 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.5 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.28 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 38.7, 42.2, 55.5, 102.1, 111.45, 113.3, 129.3, 151.4, 159.7, 165.7 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{H}^+$: 353.1020, found 353.1023.

syn-head-to-tail 7-methoxy-coumarin dimer (ht-MeOC (3b)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 3.67 (s, 6H, OCH_3), 4.15-4.26 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 6.29 (d, 4J = 2.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.5 Hz, 3H, H_{Ar}), 6.94 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 36.3, 39.9, 55.4, 101.6, 110.1, 110.9, 129.7, 151.4, 159.6, 164.1 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{O}_6\text{Na}^+$: 375.0844, found 375.0839.

syn-head-to-head 7-fluoro-coumarin dimer (hh-FC (4a)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 3.82-3.98 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 7.07-7.12 (m, 4H, H_{Ar}), 7.43-7.48 (m, 2H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 38.5, 42.0, 104.5 (d, 2J = 25.4 Hz), 112.0 (d, 2J = 21.4 Hz), 117.7 (d, 4J = 3.3 Hz), 130.3 (d, 3J = 9.6 Hz), 151.4 (d, 3J = 12.3 Hz), 161.7 (d, 1J = 242.9 Hz), 165.1 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{O}_4\text{F}_2\text{H}^+$: 329.0620, found 329.0619.

syn-head-to-tail 7-fluoro-coumarin dimer (ht-FC (4b)): $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 4.24-4.27 (m, 4H, $H_{\text{cyclobutane}}$), 6.67-6.71 (dd, 2J = 2.5 Hz, 3J = 9.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.96-7.10 (m, 4H, H_{Ar}) ppm. $^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ = 36.6, 40.0, 103.9 (d, 2J = 25.3 Hz), 111.6 (d, 2J = 21.6 Hz), 114.8 (d, 4J = 3.4 Hz), 130.5 (d, 3J = 9.8 Hz), 151.4 (d, 3J = 12.1 Hz), 161.7 (d, 1J = 243.3 Hz).

Hz), 163.4 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $C_{20}H_{14}O_4F_2NH^+$: 370.0885, found 370.087 (ACN adduct).

anti-head-to-head NMQ dimer (hh-Q (5a)): 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.36 (s, 6H, NCH_3), 3.49-3.59 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 3.78-3.87 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 6.89 (dd, 3J = 7.4 Hz, 4J = 1.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.00 (dt, 3J = 7.4 Hz, 4J = 0.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.14 (d, 2H, 3J = 8.1 Hz, H_{Ar}), 7.31 (dt, 3J = 8.1 Hz, 4J = 1.4 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 29.2, 42.8, 43.3, 115.2, 122.8, 123.4, 127.5, 128.2, 139.3, 168.3 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $C_{20}H_{18}O_2N_2H^+$: 319.1441, found 319.1445.

anti-head-to-head 7-methoxy-NMQ dimer (hh-MeOQ (6a)): 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 3.34 (s, 6H, NCH_3), 3.45-3.51 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 3.65-3.70 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 6.59 (dd, 3J = 8.5 Hz, 4J = 2.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.66 (d, 4J = 2.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.81 (d, 3J = 8.5 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. ^{13}C -NMR (125 MHz, DMSO- d_6): δ = 29.4, 42.9, 43.0, 55.3, 102.5, 107.2, 115.9, 128.3, 140.4, 159.3, 168.6 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $C_{22}H_{28}O_2N_2H^+$: 379.1652, found 379.1656.

anti-head-to-head DMN dimer (hh-N (7a)): 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.33 (s, 6H, CCH_3), 1.47 (s, 6H, CCH_3), 3.66-3.75 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 4.18-4.28 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 6.84 (d, 4J = 2.6 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 21.0, 27.7, 41.5, 47.1, 47.2, 124.9, 127.3, 127.5, 127.6, 137.0, 143.1, 212.8 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $C_{24}H_{24}O_2Na^+$: 367.1669, found 367.1670.

anti-head-to-head 7-methoxy-DMN dimer (hh-MeON (8a)): 1H -NMR (300 MHz, DMSO- d_6): δ = 1.31 (s, 6H, CCH_3), 1.44 (s, 6H, CCH_3), 3.69-3.68 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 3.78 (s, 6H, OCH_3), 3.98-4.07 (m, 2H, $H_{cyclobutane}$), 6.84 (d, 4J = 2.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.98 (dd, 3J = 8.6 Hz, 4J = 2.6 Hz, 2H, H_{Ar}), 6.84 (d, 3J = 8.6 Hz, 2H, H_{Ar}) ppm. ^{13}C -NMR (75 MHz, DMSO- d_6): δ = 21.0, 27.8, 41.5, 46.8, 47.2, 55.2, 110.4, 113.1, 127.4, 129.0, 144.6, 158.7, 212.7 ppm. HRMS (ESI+, ACN): calc. for $C_{26}H_{28}O_4H^+$: 427.1888, found 427.1880.

2 UV/Vis absorption spectra of all compounds in the study

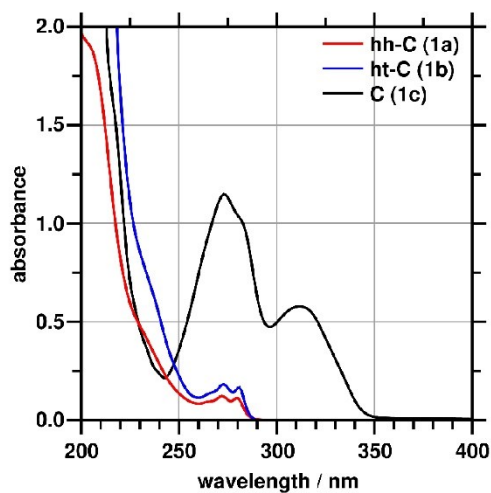


Figure S 2: UV/Vis spectra of C (1c) and the corresponding dimers ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

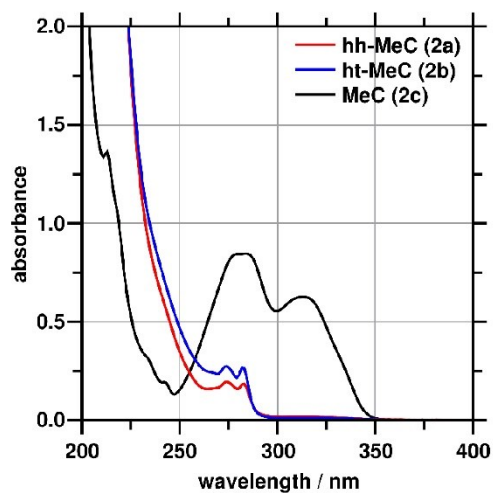


Figure S 3: UV/Vis spectra of MeC (2c) and the corresponding dimers ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

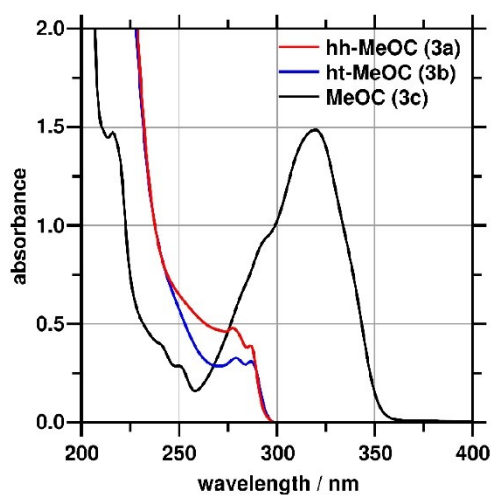


Figure S 4: UV/Vis-spectra of MeOC (3c) and the corresponding dimers ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

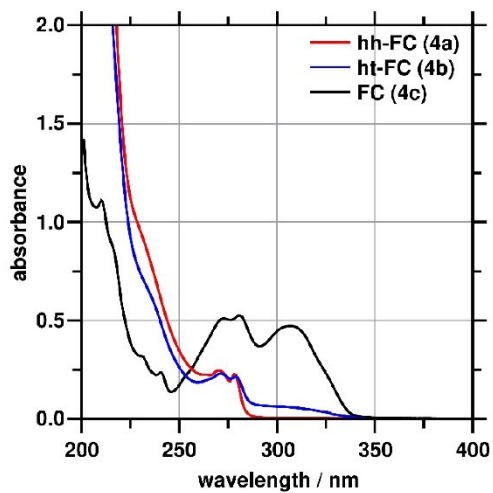


Figure S 5: UV/Vis-spectra of FC (4c) and the corresponding dimers ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

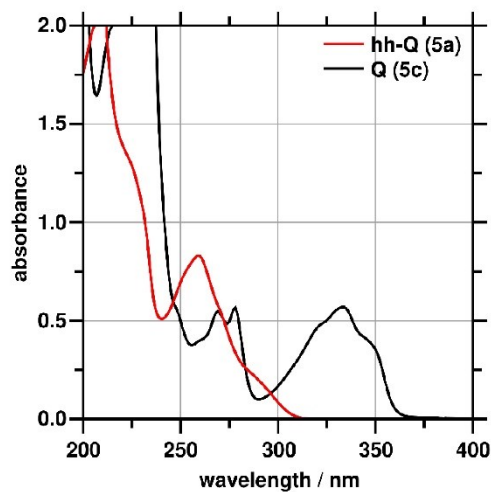


Figure S 6: UV/Vis-spectra of Q (5c) and the corresponding dimer ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

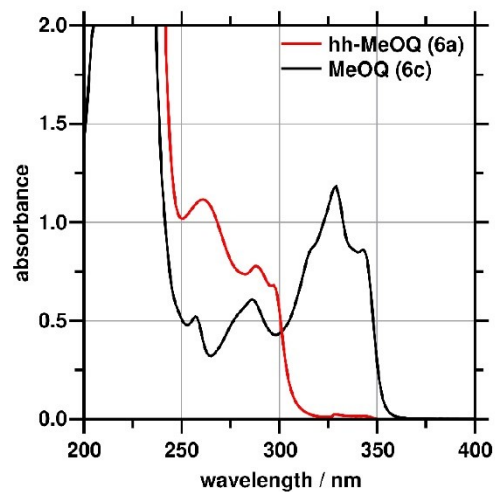


Figure S 7: UV/Vis-spectra of MeOQ (6c) and the corresponding dimer ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

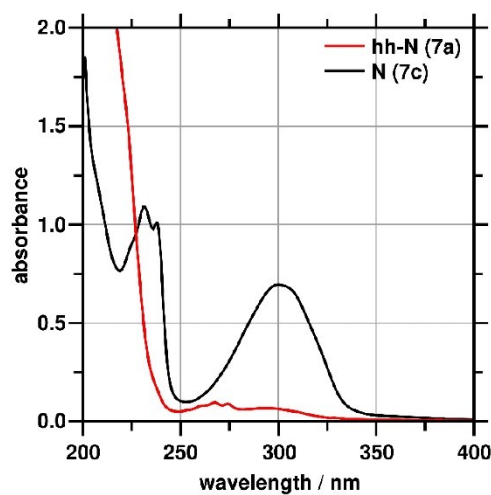


Figure S 8: UV/Vis-spectra of N (7c) and the corresponding dimer ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

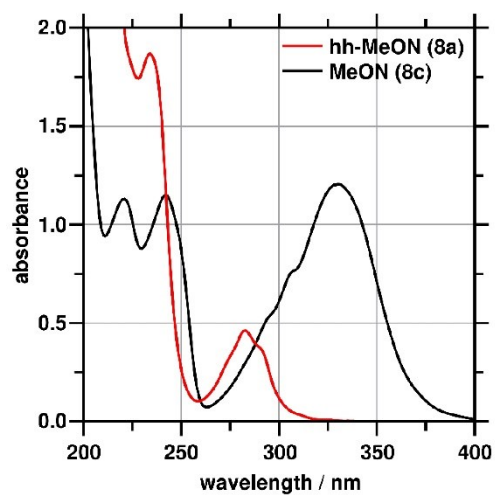


Figure S 9: UV/Vis spectra of MeON (8c) and the corresponding dimer ($c = 0.1$ mM in acetonitrile).

3 HPLC-data before and after long-term irradiation of the dimers in a Rayonet batch reactor

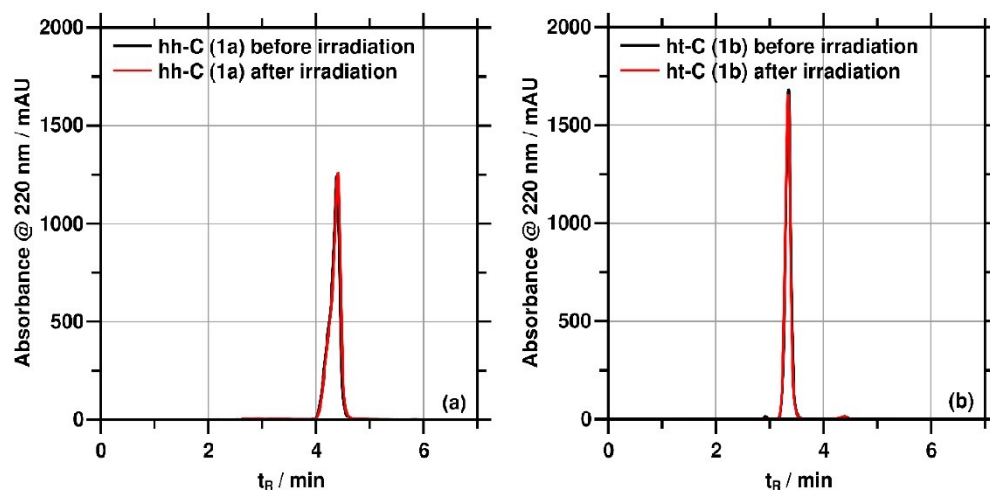


Figure S 10: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-C (**1a**, left) and ht-C (**1b**, right).

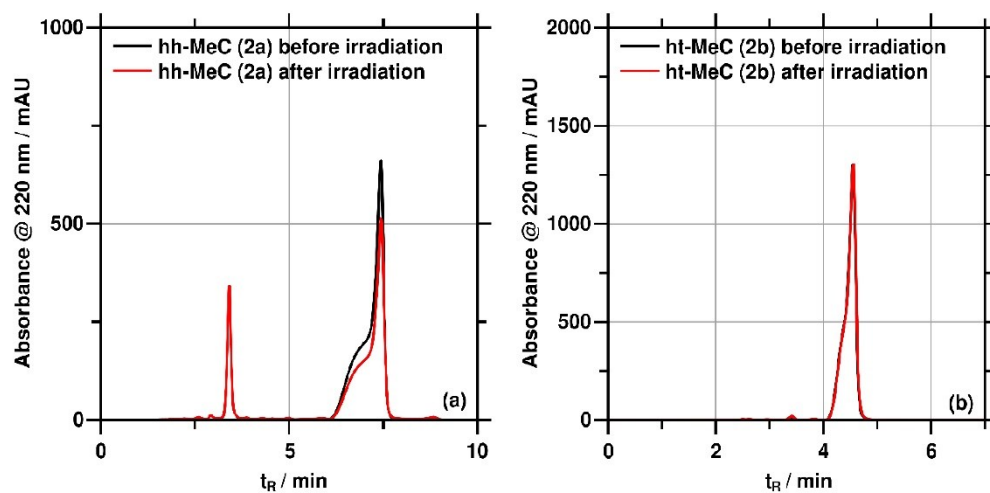


Figure S 11: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-MeC (**2a**, left) and ht-MeC (**2b**, right).

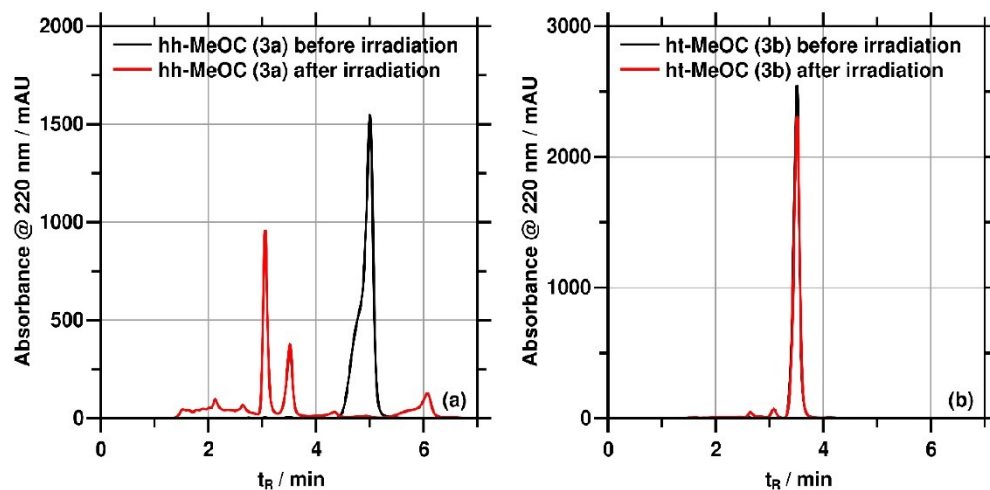


Figure S 12: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-MeOC (**3a**, left) and ht-MeOC (**3b**, right).

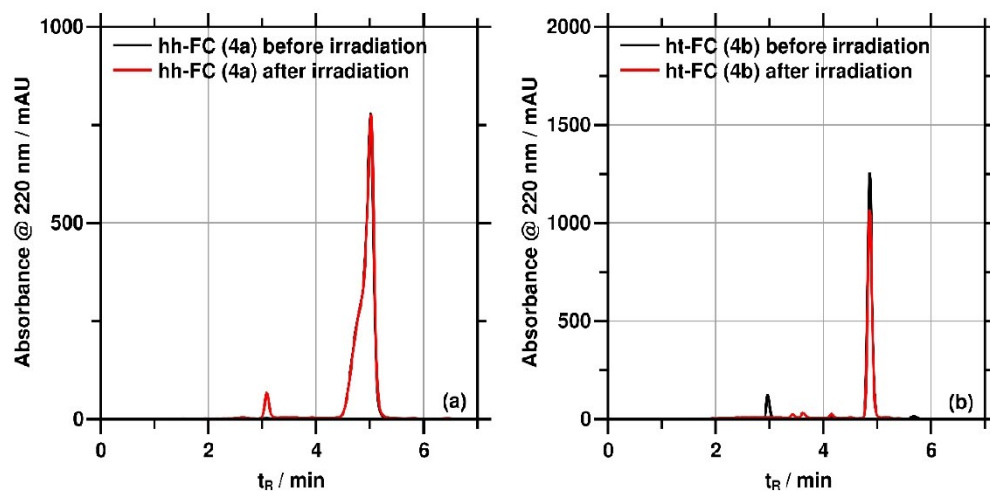


Figure S 13: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-FC (**4a**, left) and ht-FC (**4b**, right).

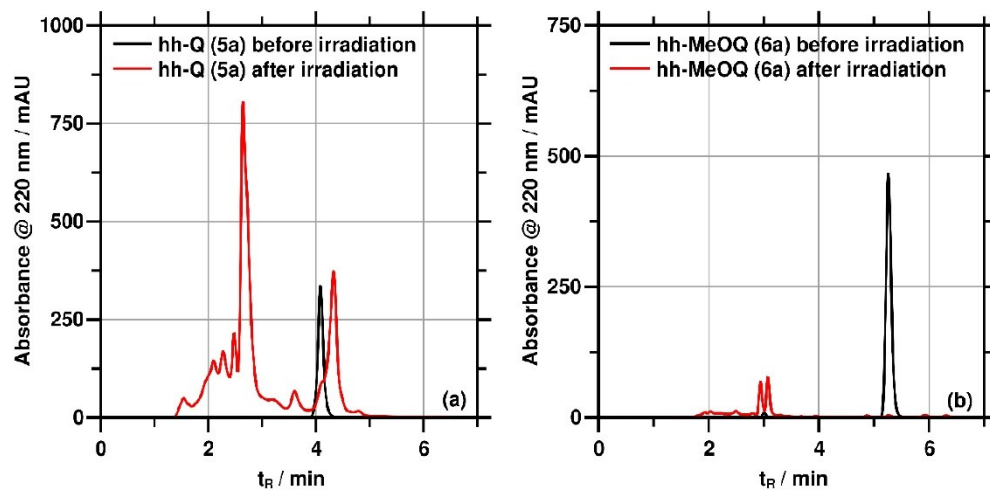


Figure S 14: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-Q (5a, left) and hh-MeOQ (6a, right).

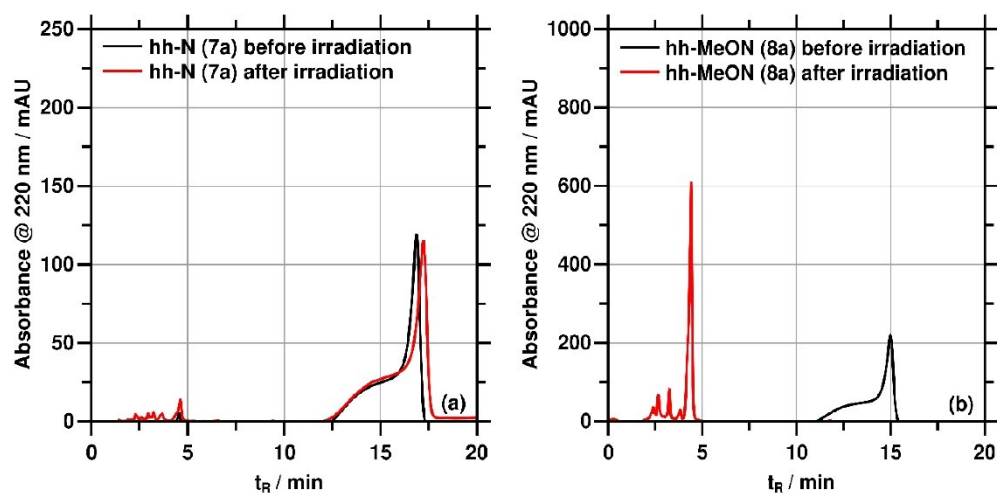


Figure S 15: Chromatograms before and after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor for the dimers hh-N (7a, left) and hh-MeON (7a, right).

4 Determination of the quantum yield for SPA-induced cyclobutane cleavage at 265 nm

Solutions containing 0.1 mM of the corresponding dimer in acetonitrile (HPLC-grade) were irradiated by a mounted UV-LED with a core-wavelength of 265 nm. The reaction progress was followed via UV/Vis-spectroscopy. The dimer concentration was intentionally chosen that low as the cyclobutane cleavage via SPA-induced absorption follows zeroth order kinetics, thus we can exclude influences of oxygen on the reaction, as this would be of higher kinetic order. Once the photon is absorbed, the cleavage takes place on a femtosecond timescale, the collision with dissolved oxygen can therefore be neglected within this short lifetime of the excited states and the given concentration.^{S3} The quantum yield of the reaction was determined by only considering the slope of the initial conversions to exclude effects as back dimerization from the monomeric species or other side reactions. The obtained results are in favour with previously reported values. The quantum yield calculation may here be presented for the dimer hh-Q (**5a**):

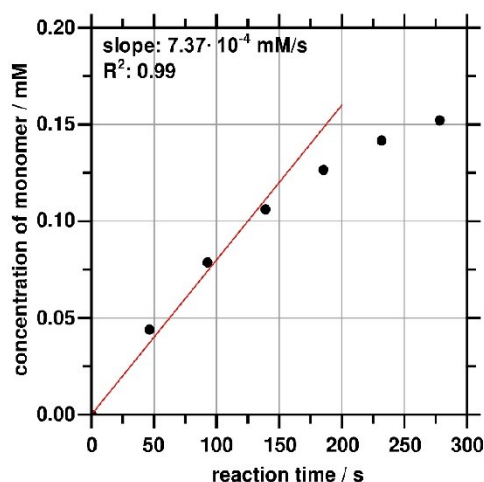


Figure S 16: Determination of the initial rate constant of dimer cleavage presented for hh-Q (**5a**).

The rate constant of the reaction was determined by assuming a linear relationship between conversion and time at the beginning (Figure S 16). The value obtained was $k_{\text{Clea}} = 7.37 \cdot 10^{-4} \text{ mM/s}$. Considering that two monomeric units result from the cleavage of one dimer molecule, the reactions volume (2 mL) and AVOGADRO's number, the number of cleaved dimers was calculated as $N_{\text{Clea}} = 4.44 \cdot 10^{14} \text{ 1/s}$. The number of photons penetrating the reaction cell was determined previously via actinometry utilizing the *cis/trans*-isomerization of azobenzene as $N_{\text{Photon}} = 1.87 \cdot 10^{15} \text{ 1/s}$. As the reactions were carried out at low concentrations, this value has to be corrected by means of transmission at the excitation wavelength. In case of hh-Q (**5a**), the optical density of the solution at 265 nm is $OD_{265 \text{ nm}} = 1.58$, thus approximately 2.6 % of the light

is not absorbed. The number of photons absorbed is then calculated as $N_{\text{Photon,corr.}} = 1.82 \cdot 10^{15} \text{ 1/s}$. This given, the quantum yield can be determined as:

$$\Phi_{SPA} = \frac{N_{\text{clea}}}{N_{\text{Photon,corr.}}} = 0.24$$

5 Control experiments regarding cyclobutane cleavage by singlet oxygen

Control experiments regarding the influence of singlet oxygen on the cleavage of the cyclobutane dimers were performed. We limited our investigations on the dimers hh-MeOC (**3a**), hh-Q (**5a**) and hh-MeON (**8a**) as these show the highest conversion upon long-time irradiation in the Rayonet-type batch reactor.

In a first experiment, 2 mL of an air-saturated solution containing 10 mM of dimer and 0.15 eq of Eosin Y (sodium salt) in acetonitrile and water (5 % v/v) were irradiated by a LED-array (24 W, 536 nm) for twelve hours. Eosin Y is known to be a sensitizer for singlet oxygen upon irradiation with green light, which is utilized in several organic reactions.^{S7–S9} The reaction progress was monitored by HPLC, the chromatograms for the three investigated structures after twelve hours of irradiation are given in Figures S 17-19:

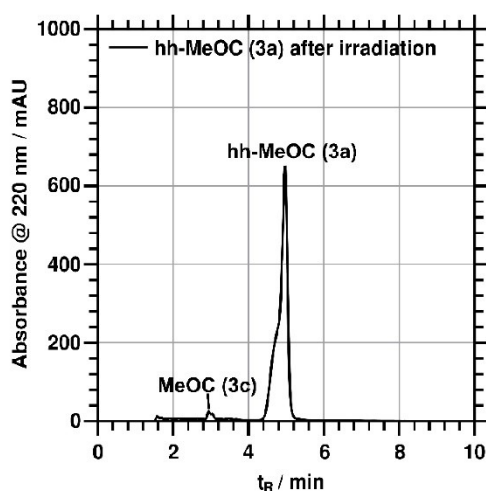


Figure S 17: Chromatogram of the sample containing hh-MeOC (**3a**) and Eosin Y after twelve hours of irradiation with 536 nm.

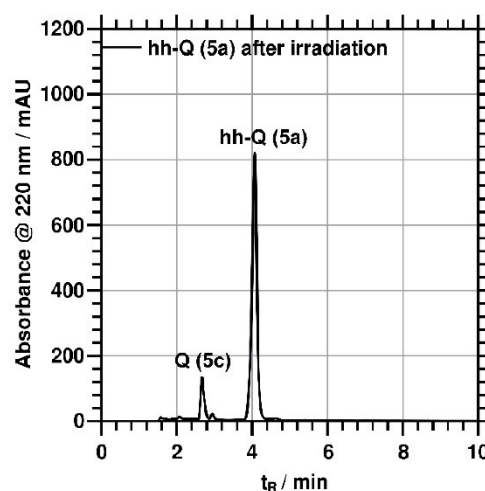


Figure S 18: Chromatogram of the sample containing hh-Q (**5a**) and Eosin Y after twelve hours of irradiation with 536 nm.

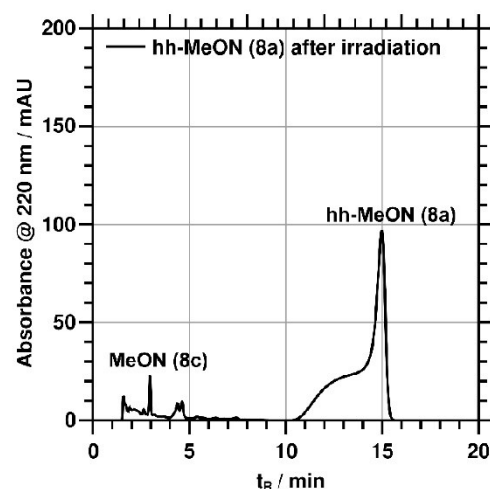


Figure S 19: Chromatogram of the sample containing hh-MeON (**8a**) and Eosin Y after twelve hours of irradiation with 536 nm.

Irradiation of hh-MeOC (**3a**) led to a yield of 5 % from dimer to monomer. For hh-Q (**5a**) we achieved 11 % and for hh-MeON (**8a**) 10 % conversion. These rather low values might result from the quenching of singlet oxygen by water, which we had to add to obtain a full solubility of Eosin Y. As the coumarin dimers are known to form their lactone open derivatives in nucleophilic solvents, we were not able to perform the experiments in methanol which might result in a higher degree of conversion and a better solubility of the photocatalyst. However, for hh-Q (**5a**) we obtained a yield of approximately 20 % in methanol, as the quinolinone framework is inert against nucleophilic attacks. The results are in favour with our proposed mechanism of singlet-oxygen induced cyclobutane cleavage.

Furthermore, we performed experiments that aim towards the suppression of singlet oxygen. The reactions were carried out under the same conditions as the experiments towards cyclobutane cleavage upon long-term irradiation with UV-A light given in the manuscript. 2 mL of a 10 mM solutions containing hh-MeOC (**3a**) or hh-MeON (**8a**) and sodium azide, which is known to be a potent singlet oxygen quencher, were irradiated for 24 hours in the Rayonet-type batch reactor. The chromatograms of the samples after irradiation are shown in Figures S 20 and S 21. Without sodium azide, the dimers hh-MeOC (**3a**) and hh-MeON (**8a**) were completely consumed after the long-term irradiation (see Figure S 12a and S 15 b). Addition of the singlet oxygen quencher leads to a decreased conversion of only 14 % for hh-MeOC (**3a**) and 20 % for hh-MeON (**8a**). A study on the influence of singlet oxygen on the dimer cleavage in hh-Q (**5a**) was published recently.^{S10} As well as the experiments with Eosin Y as a singlet-oxygen sensitizer, these experiments carried

out with a singlet-oxygen quencher demonstrate the influence of the highly reactive oxygen species on cyclobutane cleavage.

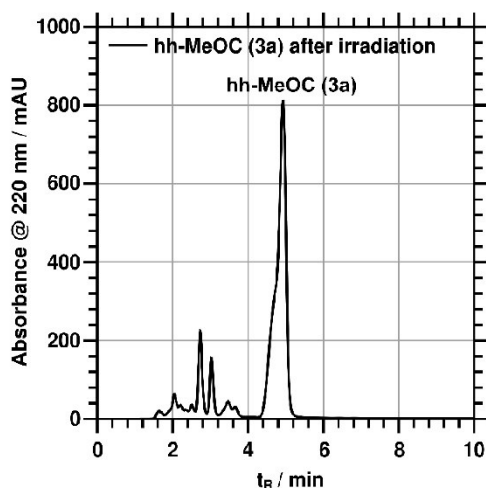


Figure S 20: Chromatogram of the sample containing hh-MeOC (**3a**) and sodium azide after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor.

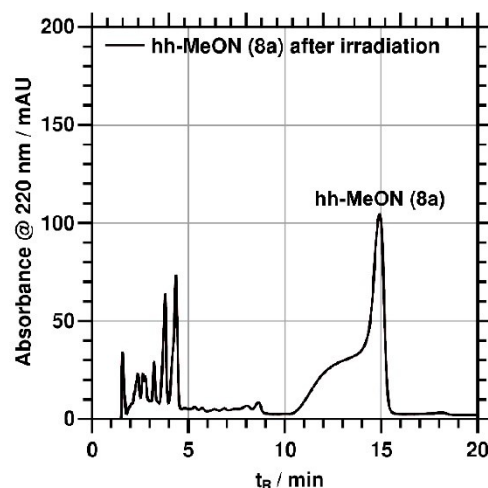


Figure S 21: Chromatogram of the sample containing hh-MeOC (**3a**) and sodium azide after 24 hours of irradiation in the Rayonet-type batch reactor.

The last line in our argumentation towards cyclobutane cleavage initiated by singlet-oxygen is given by the preparative dimerization-reactions that were performed to obtain the investigated dimers. These reactions were carried out in the Rayonet-type batch reactor under inert conditions for several days and can therefore be taken as references for long-term irradiations under inert atmosphere. If the observed dimer cleavage would be initiated just by absorption, the synthesis of e.g. hh-MeOC (**3a**) would not be possible as this species would cleave back into the monomer and form the inert ht-MeOC (**3b**). In fact, we observed nearly full conversions for all the investigated structures from monomer to dimer under inert conditions with a good selectivity of isomers formed.

6 Absorption coefficients at 320 nm and torsion angles of the investigated dimers

Table S1: Absorption coefficients of the monomers at 320 nm in acetonitrile.

	$\epsilon_{320\text{ nm}}^{ACN} \left[\frac{\text{L}}{\text{mol}\cdot\text{cm}} \right]$
C (1)	4,294
MC (2)	5,818
MOC (3)	13,452
FC (4)	3,086
Q (5)	5,028
MOQ (6)	9,786
N (7)	5,601
MON (8)	8,320

Table S2: Cyclobutane torsion angles of dimers

	head-to-head	head-to-tail
C (1)	19.9	10.7
MC (2)	19.8	10.4
MOC (3)	23.9	3.9
FC (4)	7.9	12.0
Q (5)	23.9	
MOQ (6)	23.8	
N (7)	24.8	
MON (8)	5.8	

7 References

- S1 S. D. Schimler, M. A. Cismesia, P. S. Hanley, R. D. J. Froese, M. J. Jansma, D. C. Bland and M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.*, 2017, **139**, 1452–1455.
- S2 A. Angeli, E. Trallori, F. Carta, L. Di Cesare Mannelli, C. Ghelardini and C. T. Supuran, *ACS Med. Chem. Lett.*, 2018, **9**, 947–951.
- S3 N. Paul, M. Jiang, N. Bieniek, J. L. P. Lustres, Y. Li, N. Wollscheid, T. Buckup, A. Dreuw, N. Hampp and M. Motzkus, *J. Phys. Chem. A*, 2018, **122**, 7587–7597.
- S4 T. Hartman and R. Cibulka, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 3710–3713.
- S5 D. Song, M. Lee, C. H. Park, S. Ahn, C. S. Yun, C. O. Lee, H. R. Kim and J. Y. Hwang, *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, 2016, **26**, 1720–1725.
- S6 J. Liese and N. A. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2011, **219**, 228–234.
- S7 A. K. Yadav, V. P. Srivastava and L. D. S. Yadav, *New J. Chem.*, 2013, **37**, 4119–4124.
- S8 Ritu, C. S., S. Kumar and N. Jain, *Org. Biomol. Chem.*, 2020, **18**, 2921–2928.
- S9 R. Liu, Q. Liu, H. Meng, H. Ding, J. Hao, Z. Ji, H. Yue, W. Wei and W. Wei, *Org. Chem. Front.*, 2021, **8**, 1970–1975.
- S10 N. Bieniek, C. P. Haas, U. Tallarek and N. Hampp, *Photochem. Photobiol. Sci.*, 2021, **20**, 773–780.

10 Anhang

10.1 Erklärung zur vorliegenden Dissertation

Ich erkläre, dass eine Promotion noch an keiner anderen Hochschule als der Philipps-Universität Marburg, Fachbereich Chemie, versucht wurde.

Hiermit versichere ich, dass ich die vorliegende Dissertation

Einflüsse auf die photochemisch induzierte Cycloreversion an Dimeren des Cumarins und davon abgeleiteter Verbindungen

selbstständig, ohne unerlaubte Hilfe Dritter angefertigt und andere als die in der Dissertation angegebenen Hilfsmittel nicht benutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder unveröffentlichten Schriften entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht. Dritte waren an der inhaltlich-materiellen Erstellung der Dissertation nicht beteiligt; insbesondere habe ich hierfür nicht die Hilfe eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Kein Teil dieser Arbeit ist in einem anderen Promotions- oder Habilitationsverfahren verwendet worden. Mit dem Einsatz von Software zur Erkennung von Plagiaten bin ich einverstanden.

Ort/Datum

Unterschrift (Vor- und Nachname)

10.2 Erklärung zur kumulativen Dissertation

Ich versichere, dass die im kumulativen Teil der Dissertation mit dem Titel:

Einflüsse auf die photochemisch induzierte Cycloreversion an Dimeren des Cumarins und davon abgeleiteter Verbindungen

Aufgeführten Anteile der Autoren an den verfassten Publikationen und Manuskripten korrekt und vollständig dargelegt sind,

Der kumulative Teil umfasst die Kapitel:

7 & 9

Marburg den 12.08.2021

Unterschrift Doktorand

Name: Nikolai Bieniek

Unterschrift Betreuer

Name: Prof. Dr. Norbert Hampp

10.3 Danksagung

Prof. Dr. Hampp. Danke für die Möglichkeit zur Bearbeitung des interessanten Themengebietes dieser Dissertation, den vielen konstruktiven Diskussionen und Ideen zur Klärung komplexerer Fragestellungen. Weiterhin möchte ich mich für die mir gegebenen Freiheiten, Themengebiete und Schwerpunkte eigenständig wählen zu können bedanken.

Prof. Dr. Tallarek. Danke für die Erstellung des Zweitgutachtens und die konstruktive Kooperation.

Prof. Dr. Meggers. Danke für den Beisitz in der Prüfungskommission.

Sebastian Inacker. Danke dafür, dass wir seit deiner Zeit als Praktikant ein mittlerweile gut eingespieltes Team geworden sind und uns sowohl auf wissenschaftlicher als auch auf persönlicher Ebene auf eine gemeinsame Wellenlänge eingestellt haben.

Nima Heidary. Danke für die gute Stimmung und lockere Atmosphäre im Büro.

Nina Schneider, Philipp Kahler und Pascal Becker. Vielen Dank für die tatkräftige Unterstützung bei teilweise frustrierenden Arbeiten im Labor.

Sebastian Inacker, Timo Zimmer, Xin Nie, Dennis Körmer, Simon Biesenroth, Sabrina Lorenz, Fabian Beilborn, Janosch Kettner, Jens Heiter, Andreas Schwabauer, und Felix Gorka. Danke für die wahren eurer Praktika und Abschlussarbeiten generierten Ergebnisse und die Unterstützung meiner Arbeit.

Der gesamten Arbeitsgruppe Hampp. Danke für die nette und freundschaftliche Atmosphäre, das kollektive Miteinander und die geselligen Grillabende.

Dr. Christian Haas. Danke für die Unterstützung auf wissenschaftlicher aber besonders auf persönlicher Ebene. Unsere gemeinsamen abendlichen Meetings haben geholfen, die Promotion erfolgreich abzuschließen.

Meiner Familie. Vielen Dank für die Unterstützung während der letzten zehn Jahre fernab der Heimat. Ohne euch wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Meiner Freundin Julia Schüer. Danke für die Unterstützung und das Verständnis, wenn es mal im Labor wieder etwas länger gedauert hat. Zu Hause konnte ich immer Kraft für den nächsten Tag sammeln. Auch dafür, dass du dich in den letzten Monaten so intensiv um unseren Hauself gekümmert hast möchte ich mich nochmal bedanken.

10.4 Literaturverzeichnis

- 1 V. M. Canuto, J. S. Levine, T. R. Augustsson, C. L. Imhoff and M. S. Giampapa, *Nature*, 1983, **305**, 281–286.
- 2 A. Bekker, H. D. Holland, P. L. Wang, D. Rumble, H. J. Stein, J. L. Hannah, L. L. Coetzee and N. J. Beukes, *Nature*, 2004, **427**, 117–120.
- 3 R. E. Kopp, J. L. Kirschvink, I. A. Hilburn and C. Z. Nash, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2005, **102**, 11131–11136.
- 4 R. Beukers, J. Ylstra and W. Berends, *Recl. des Trav. Chim. des Pays-Bas*, 2010, **77**, 729–732.
- 5 R. Beukers and W. Berends, *Biochim. Biophys. Acta*, 1960, **41**, 550–551.
- 6 W. J. Schreier, T. E. Schrader, F. O. Koller, P. Gilch, C. E. Crespo-hernández, V. N. Swaminathan, T. Carell, W. Zinth and B. Kohler, *Science (80-.)*, 2007, **315**, 625–629.
- 7 V. O. Melnikova and H. N. Ananthaswamy, *Mutat. Res. - Fundam. Mol. Mech. Mutagen.*, 2005, 571, 91–106.
- 8 Z. Liu, C. Tan, X. Guo, Y. T. Kao, J. Li, L. Wang, A. Sancar and D. Zhong, *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 2011, **108**, 14831–14836.
- 9 E. Berardesca, M. Bertona, K. Altabas, V. Altabas and E. Emanuele, *Mol. Med. Rep.*, 2012, **5**, 570–574.
- 10 J. Priestley, *Experiments and Observations on Different Kinds of Air, Vol. 3*, 126–128., Birmingham, 1790.
- 11 H. D. Roth, *Angew. Chemie*, 1989, **101**, 1220–1234.
- 12 J. Priestley, *Experiments and Observations on Different Kinds of Air, Vol. 3*, 293–305, Birmingham, 1790.
- 13 Y. Ji, D. A. DiRocco, C. M. Hong, M. K. Wismer and M. Reibarkh, *Org. Lett.*, 2018, **20**, 2156–2159.
- 14 H. Trommsdorff, *Ann. der Pharm.*, 1834, **11**, 190–207.
- 15 N. D. Heindel and M. A. Pfau, *J. Chem. Educ.*, 1965, **42**, 383–386.

- 16 G. Ciamician, *Science* (80-), 1912, **36**, 385–394.
- 17 V. Balzani, P. Ceroni and A. Juris, *Photochemistry and Photophysics: Concepts, Research, Applications*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 1st edn., 2014.
- 18 P. W. Atkins, *Physikalische Chemie*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 3rd edn., 2001.
- 19 M. Born and R. Oppenheimer, *Ann. Phys.*, 1927, **389**, 457–484.
- 20 J. Franck, *Trans. Faraday Soc.*, 1926, **21**, 536–542.
- 21 E. Condon, *Phys. Rev.*, 1926, **28**, 1182–1201.
- 22 O. Diels and K. Alder, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 1927, **31**, 98–122.
- 23 R. B. Woodward and R. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.*, 1965, **87**, 395–397.
- 24 J. J. Yourick and R. L. Bronaugh, *J. Appl. Toxicol.*, 1997, **17**, 153–158.
- 25 S. R. Trenor, A. R. Shultz, B. J. Love and T. E. Long, *Chem. Rev.*, 2004, **104**, 3059–3078.
- 26 H. Yamazaki, M. Tanaka and T. Shimada, *J. Chromatogr. B Biomed. Appl.*, 1999, **721**, 13–19.
- 27 M. E. Fernández Izquierdo, J. Quesada Granados, M. Villalón Mir and M. C. López Martinez, *Food Chem.*, 2000, **70**, 251–258.
- 28 R. Jakubiak, T. J. Bunning, R. A. Vaia, L. V. Natarajan and V. P. Tondiglia, *Adv. Mater.*, 2003, **15**, 241–244.
- 29 G. Ciamician and P. Silber, *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft*, 1902, **35**, 4128–4131.
- 30 C. H. Krauch, S. Farid and G. O. Schenck, *Chem. Ber.*, 1966, **99**, 625–633.
- 31 R. Anet, *Can. J. Chem.*, 1962, **40**, 1249–1257.
- 32 G. S. Hammond, C. A. Stout and A. A. Lamola, *J. Am. Chem. Soc.*, 1964, **86**, 3103–3106.
- 33 R. Hoffman, P. Wells and H. Morrison, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 102–108.
- 34 H. Morrison, H. Curtis and T. McDowell, *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, **88**, 5415–5419.
- 35 G. O. Schenck, I. von Wilucki and C. H. Krauch, *Chem. Ber.*, 1962, **95**, 1409–1412.

- 36 X. Yu, D. Scheller, O. Rademacher and T. Wolff, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 7386–7399.
- 37 T. Wolff and H. Görner, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2010, **209**, 219–223.
- 38 J. S. Seixas de Melo, R. S. Becker and A. L. Macanita, *J. Phys. Chem.*, 1994, **98**, 6054–6058.
- 39 C. M. Krauter, J. Möhring, T. Buckup, M. Pernpointner and M. Motzkus, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2013, **15**, 17846.
- 40 R. Hoffman, P. Wells and H. Morrison, *J. Org. Chem.*, 1971, **36**, 102–108.
- 41 N. Yonezawa, T. Yoshida and M. Hasegawa, *J. Chem. Soc. Perkin Trans*, 1983, **1**, 1083–1086.
- 42 H. C. Kim, S. Härtner and N. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2008, **197**, 239–244.
- 43 C. P. Kabb, C. S. O'Bryan, C. C. Deng, T. E. Angelini and B. S. Sumerlin, *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2018, **10**, 16793–16801.
- 44 M. Abdallh, C. Yoshikawa, M. T. W. Hearn, G. P. Simon and K. Saito, *Macromolecules*, 2019, **52**, 2446–2455.
- 45 Q. Chen, Q. Yang, P. Gao, B. Chi, J. Nie and Y. He, *Ind. Eng. Chem. Res.*, 2019, **58**, 2970–2975.
- 46 Y. Chen and C.-S. Jean, *J. Appl. Polym. Sci.*, 1997, **64**, 1759–1768.
- 47 D. Kehrloesser, R.-P. Baumann, H.-C. Kim and N. Hampp, *Langmuir*, 2011, **27**, 4149–4155.
- 48 T. Wolff and H. Görner, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2010, **209**, 219–223.
- 49 N. Bieniek, S. Inacker, H. Kim and N. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2021, **414**, 113286.
- 50 M. Jiang, N. Paul, N. Bieniek, T. Buckup, N. Hampp and M. Motzkus, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2017, **19**, 4597–4606.
- 51 R. B. Woodward and R. Hoffmann, *Angew. Chemie Int. Ed. English*, 1969, **8**, 781–853.

- 52 W. T. A. M. van der Lugt and O. L.J., *J. Am. Chem. Soc.*, 1969, **91**, 6042–6049.
- 53 W. Fuß, S. Lochbrunner, A. M. Müller, T. Schikarski, W. E. Schmid and S. A. Trushin, *Chem. Phys.*, 1998, **232**, 161–174.
- 54 W. Fuß, W. E. Schmid, S. A. Trushin, P. S. Billone and W. J. Leigh, *ChemPhysChem*, 2007, **8**, 592–598.
- 55 P. Celani, S. Ottani, M. Olivucci, F. Bernardi, M. A. Robb, G. Ciamician and V. Selmi, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 10141–10151.
- 56 M. Göppert-Mayer, *Ann. Phys.*, 1931, **401**, 273–294.
- 57 W. Kaiser and C. G. B. Garrett, *Phys. Rev. Lett.*, 1961, **7**, 229–231.
- 58 L. Parma and N. Omenetto, *Chem. Phys. Lett.*, 1978, **54**, 541–543.
- 59 H. C. Kim, S. Kreiling, A. Greiner and N. Hampp, *Chem. Phys. Lett.*, 2003, **372**, 899–903.
- 60 W. Denk and K. Svoboda, *Neuron*, 1997, **18**, 351–357.
- 61 J. D. Bhawalkar, G. S. He and P. N. Prasad, *Reports Prog. Phys.*, 1996, **59**, 1041.
- 62 A. Ovsianikov, J. Viertl, B. Chichkov, M. Oubaha, B. MacCraith, I. Sakellari, A. Giakoumaki, D. Gray, M. Vamvakaki, M. Farsari and C. Fotakis, *ACS Nano*, 2008, **2**, 2257–2262.
- 63 J. F. Xing, M. L. Zheng and X. M. Duan, *Chem. Soc. Rev.*, 2015, **44**, 5031–5039.
- 64 H.-C. Kim, S. Kreiling, A. Greiner and N. Hampp, *Chem. Phys. Lett.*, 2003, **372**, 899–903.
- 65 R. M. Forbis and K. L. Rinehart, *J. Am. Chem. Soc.*, 1973, **95**, 5003–13.
- 66 B. F. McGuinness, K.-K. Ho, T. M. Stauffer and L. L. Rokosz, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 7414–7420.
- 67 A. Khodairy and M. Abass, *Chem. Heterocycl. Compd.*, 2011, **47**, 611–621.
- 68 S. Helmstetter, T. Badur and N. Hampp, *J. Polym. Res.*, 2016, **23**, 249.
- 69 F. D. Lewis, G. D. Reddy, J. E. Elbert, B. E. Tillberg, J. a Meltzer and M. Kojima, *J. Org. Chem.*, 1991, **56**, 5311–5318.

- 70 N. Paul, M. Jiang, N. Bieniek, J. L. P. Lustres, Y. Li, N. Wollscheid, T. Buckup, A. Dreuw, N. Hampp and M. Motzkus, *J. Phys. Chem. A*, 2018, **122**, 7587–7597.
- 71 H. Görner and T. Wolff, *Photochem. Photobiol.*, 2008, **84**, 1224–1230.
- 72 M. Baba, *J. Phys. Chem. A*, 2011, **115**, 9514–9519.
- 73 J. Liese and N. A. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2011, **219**, 228–234.
- 74 T. Buckup, J. Dorn, J. Hauer, S. Härtner, N. Hampp and M. Motzkus, *Chem. Phys. Lett.*, 2007, **439**, 308–312.
- 75 S. Härtner, H.-C. Kim and N. Hampp, *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, 2007, **187**, 242–246.
- 76 M. Hasegawa, Y. Suzuki and N. Kita, *Chem. Lett.*, 1972, **1**, 317–320.
- 77 C. K. Wang, P. Macak, Y. Luo and H. Ågren, *J. Chem. Phys.*, 2001, **114**, 9813–9820.
- 78 N. Hobeika, H. Chaumeil, R. Mhanna, M. Jin, X. Wu, A. Spangenberg, D. Versace, F. Morlet-Savary and J. Malval, *ChemPhysChem*, 2020, **21**, 2301–2310.
- 79 N. K. Mal, M. Fujiwara and Y. Tanaka, *Nature*, 2003, **421**, 350–353.
- 80 A. Lendlein, H. Jiang, O. Jünger and R. Langer, *Nature*, 2005, **434**, 879–882.
- 81 P. J. Behrendt, H. Kim and N. Hampp, *Chem. Phys. Lett.*, 2013, **588**, 91–96.
- 82 J. Sun, X. Liu, L. Meng, W. Wei and Y. Zheng, *Langmuir*, 2014, **30**, 11002–11010.
- 83 H. He, M. Feng, Q. Chen, X. Zhang and H. Zhan, *Angew. Chemie Int. Ed.*, 2016, **55**, 936–940.
- 84 F. D. Lewis and S. V. Barancyk, *J. Am. Chem. Soc.*, 1989, **111**, 8653–8661.
- 85 Y. Chen and C. -F Chou, *J. Polym. Sci. Part A Polym. Chem.*, 1995, **33**, 2705–2714.
- 86 S. Yang, J. McCormick, S. Mamone, L. S. Bouchard and S. Glöggler, *Angew. Chemie - Int. Ed.*, 2019, **58**, 2879–2883.
- 87 O. Krüger and U. Wille, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 1455–1458.

